

HETEROCYCLIC AMIDO COMPOUND, ITS PRODUCTION AND TREATING AGENT

Patent number: JP8067678
Publication date: 1996-03-12
Inventor: NATSUKARI HIDEAKI; ISHIMARU TAKENORI; DOI TAKAYUKI
Applicant: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD
Classification:
- **International:** C07D401/04; A61K31/435; A61K31/47; A61K31/495; C07D409/04; C07D471/04; C07D495/04; C07D513/04; C07D401/04; C07D213/16; C07D215/54; C07D409/04; C07D217/22; C07D333/10
- **European:**
Application number: JP19940274699 19941109
Priority number(s): JP19940033637 19940303; JP19940138551 19940621; JP19940274699 19941109; JP19930281178 19931110; JP19930337488 19931228

Report a data error here

Abstract of JP8067678

PURPOSE: To obtain a new heterocyclic amido compound having excellent tachykinin receptor antagonism (especially substance receptor antagonism), excellent in safety and long acting property, etc., and useful as a treating agent for pollakiuria, incontinence of urine, etc. **CONSTITUTION:** A compound of formula I a ring A and a ring B are each a homocycle or a heterocycle and at least either one of the rings A and B is a (substituted) heterocycle; a ring C is a (substituted) benzene ring; R is H or a (substituted) hydrocarbon residue; either one of X and Y is a group of NR<1> (R<1> is R) or O and the other is CO or CS or either one is N and the other is the formula CR<2> [R<2> is R, a halogen, a (substituted) amino or (substituted) OH]; (n) is 1 or 2} or its salt, e.g. N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-5-(4-fluorophenyl)-7',8-dihydro-N,7'-dimethyl-8-oxo-6-pyrido[3,4-b]pyridazinecarboximide. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of III.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-67678

(43)公開日 平成8年(1996)3月12日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/04	2 1 3			
A 6 1 K 31/435	A E D			
31/47				
31/495	A C V			
C 0 7 D 409/04	2 1 7			

審査請求 未請求 請求項の数22 O L (全 52 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平6-274699
 (22)出願日 平成6年(1994)11月9日
 (31)優先権主張番号 特願平5-281178
 (32)優先日 平5(1993)11月10日
 (33)優先権主張国 日本 (J P)
 (31)優先権主張番号 特願平5-337488
 (32)優先日 平5(1993)12月28日
 (33)優先権主張国 日本 (J P)
 (31)優先権主張番号 特願平6-33637
 (32)優先日 平6(1994)3月3日
 (33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
 (72)発明者 夏莉 英昭
 兵庫県芦屋市緑町1番11-601号
 (72)発明者 石丸 武範
 大阪府豊中市中桜塚2丁目9番16号
 (72)発明者 土居 孝行
 大阪府和泉市鶴山台1丁目10番25号
 (74)代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外2名)

最終頁に続く

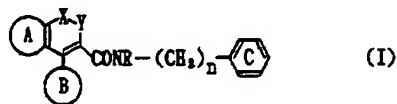
(54)【発明の名称】 複素環アミド化合物、その製造法および剤

(57)【要約】

【目的】優れたタキニン受容体拮抗作用を有する新規な複素環アミド化合物、その製造法及び医薬組成物を提供する。

【構成】一般式

【化1】



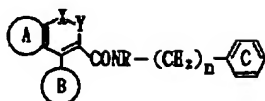
〔式中、A環及びB環は、同素又は複素環で、その少なくとも一方が複素環；C環はベンゼン環；RはH又は炭化水素残基；X及びYの一方が-NR¹-（R¹はH又は炭化水素残基）又は-O-、他方が-CO-又は-CS-、あるいは一方が-N=、他方が=C R²-（R²はH、ハロゲン、炭化水素残基、アミノ基又はヒドロキシル基）；nは1又は2を示す。〕で表される化合物又はその塩。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



〔式中、A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環を；C環は置換基を有していてもよいベンゼン環を；Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素残基を；XおよびYの一方が $-NR^1-$ (R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す) または $-O-$ 、他方が $-CO-$ または $-CS-$ を、または一方が $-N=$ 、他方が $=CR^2$ (R^2 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素残基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいヒドロキシル基を示す) を；nは1または2を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項2】A環およびB環の一方が置換基を有していてもよい芳香環で、他方が置換基を有していてもよい芳香複素環である請求項1記載の化合物。

【請求項3】芳香環が有していてもよい置換基が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、 C_{1-3} アシルオキシ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ基、カルボキシル基および C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基から選ばれた1ないし4個である請求項2記載の化合物。

【請求項4】芳香複素環が炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1種または2種含む5または6員の芳香複素環である請求項2記載の化合物。

【請求項5】芳香複素環が有していてもよい置換基が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、 C_{1-3} アシルオキシ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ基、カルボキシル基および C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基から選ばれた1ないし4個である請求項2記載の化合物。

【請求項6】C環が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項1ないし5記載の化合物。

2

【請求項7】 $-X-Y-$ が $-NR^{1a}-CO-$ 、 $-CO-NR^{1a}-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ または $-N=C(R^{2a})-$ (R^{1a} および R^{2a} はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) である請求項1ないし5記載の化合物。

【請求項8】Rが C_{1-6} アルキル基である請求項1ないし5記載の化合物。

【請求項9】nが1である請求項1ないし5記載の化合物。

10 【請求項10】同素または複素環が有していてもよい置換基が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、 C_{1-3} アシルオキシ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ- C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ基、カルボキシル基、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基およびオキソ基から選ばれた1ないし4個である請求項1記載の化合物。

20 【請求項11】複素環が炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1種または2種含む5または6員の芳香または非芳香複素環である請求項1記載の化合物。

【請求項12】同素環が、5または6員の環状炭化水素である請求項1記載の化合物。

【請求項13】 $-X-Y-$ が、 $-NR^{1a}-CO-$ 、 $-CO-NR^{1a}-$ または $-N=C(R^{2a})-$ (R^{1a} および R^{2a} はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) である請求項1記載の化合物。

30 【請求項14】AまたはBで示される複素環が炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1または2個含む5または6員の複素環で、AまたはBで表される同素環が5または6員の環状炭化水素で、これらの複素環および同素環は、それぞれハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよく；C環がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環；Rが水素原子または C_{1-4} アルキル基； $-X-Y-$ が $-CO-NR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}-CO-$ または $-N=C(R^{2a})-$ (R^{1a} および R^{2a} はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す)；およびnが1である請求項1記載の化合物。

40 【請求項15】A環がピリジン環；B環がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環；C環はハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換

3

基を有していてもよいベンゼン環Rが水素原子またはC₁₋₆アルキル基; Xが-CO-; Yが-NR¹- (R¹は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す); およびnは1である請求項1記載の化合物。

【請求項16】 N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド(3, 4-b)ピリダジニカルボキサミド。

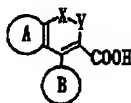
【請求項17】 N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-N, 6-ジメチル-7-オキソ-5-チエノ(2, 3-c)ピリジンカルボキサミド。

【請求項18】 N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-N, 2, 7-トリメチル-4-(4-メチルフェニル)-1-オキソ-3-ピリド(3, 4-c)ピリジンカルボキサミド。

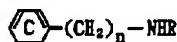
【請求項19】 N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド(3, 4-b)ピリジンカルボキサミド。

【請求項20】 一般式

【化2】



【式中の記号は請求項1記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩あるいは反応性誘導体と一般式【化3】



【式中の記号は請求項1記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項21】 請求項1記載の化合物を含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤。

【請求項22】 請求項1記載の化合物を含有することを特徴とする排尿異常改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は優れたタキキニン受容体拮抗作用を有する新規な複素環アミド化合物、製造法および剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 タキキニンとは一群の神経ペプチドの総称であり、哺乳類ではサブスタンスP、ニューロキニン-A、ニューロキニン-Bが知られており、これらのペプチドは、生体内に存在するそれぞれの受容体(ニューロキニン-1、ニューロキニン-2、ニューロキニン-

4

3)に結合することによって、様々な生物活性を発揮することが知られている。その中で、サブスタンスPは神経ペプチドの中でも最も歴史が長く、詳細に研究されているものの1つであり、1931年にウマ腸管抽出物中に存在が確認され、1971年に構造決定されたアミノ酸11個からなるペプチドである。サブスタンスPは、末梢および中枢において情報伝達物質などとして重要な役割を果たしていることが知られており、さらには種々の病態(例えば、痛み、炎症、アレルギー、頻尿、尿失禁、気道疾患、精神病など)に関与していると考えられている。現在、サブスタンスP受容体拮抗作用を有する化合物としては、(1)特開平1-287095に式:

R¹-A-D-Trp(R²)-Phe-R³

【式中、R¹は水素またはアミノ保護基、R²は水素、アミノ保護基、カルバモイル(低級)アルキル基、カルボキシ(低級)アルキル基または保護されたカルボキシ(低級)アルキル基、R³はアル(低級)アルキル基、式:

【化4】

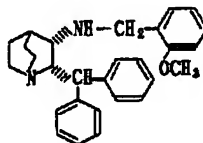


【式中、R⁴およびR⁵はそれぞれ水素、アリール基または適当な置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、R⁴とR⁵は互いに結合してベンゼン縮合低級アルキレン基を形成する)で示される基、または式: -OR⁶

【式中、R⁶は水素、アリール基または適当な置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する)で示される基、Aは単結合または1個または2個のアミノ酸残基をそれぞれ意味し、Aが-D-Trp-のアミノ酸残基1個を意味する場合にはR⁴は水素ではない)で示される化合物およびその塩が、

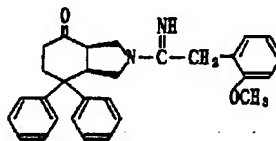
【0003】(2)EP-A-436,334に、式

【化5】



40 で表わされる化合物などが、(3)EP-A-429,366に、式

【化6】

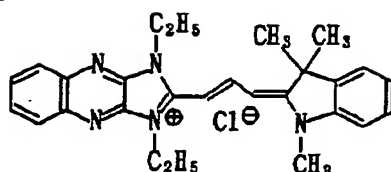


で表わされる化合物などが、

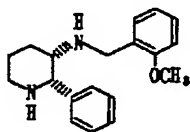
【0004】(4)ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 34

5

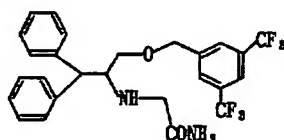
巻, 1751頁(1991年発行)に、式
【化7】



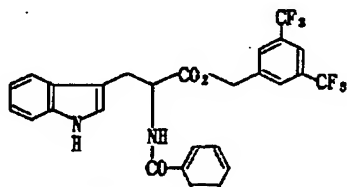
で表わされる化合物などが、(5)WO91/09844
に式
【化8】



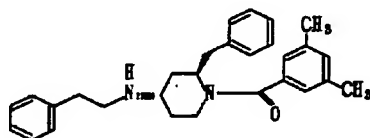
で表わされる化合物などが、(6)EP-A-522, 8
08に式
【化9】



で表わされる化合物などが、
【0005】(7)WO93/01169に式
【化10】



で表わされる化合物などが、(8)EP-A-532, 4
56に式
【化11】



で表わされる化合物などが記載されているが、縮合複素
環に-CON<が直接結合した縮合複素環アミド化合物
がタキニン受容体拮抗作用を有することは全く知られ
ていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】現在、前記種々病態
(特に頻尿、尿失禁など)の治療薬として、優れたタキ
ニン受容体拮抗作用(特にサブスタンスP受容体拮抗
作用)を有し、かつ安全性、持続性などの点からも十分

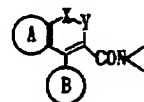
6

に満足できる化合物は未だ見出されていない。そこで、
前記した公知の化合物とは化学構造が異なり、優れたタ
キニン受容体拮抗作用を有し、該治療薬として十分に
満足できる化合物の開発が望まれている。

【0007】

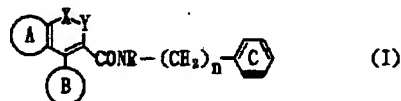
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記事情
に鑑み鋭意研究を重ねた結果、縮合複素環に-CON<
が直接結合していることに化学構造上の特徴を有し、基
本骨格として式

10 【化12】



【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される部分
化学構造を有する複素環アミド化合物を初めて合成する
と共に、この特異な化学構造に基づいて該複素環アミド
化合物が、予想外にも優れたタキニン受容体拮抗作用
(特にサブスタンスP受容体拮抗作用)を有し、かつこ
の作用に基づく医薬として十分に満足できるものである
ことを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

【0008】すなわち、本発明は、(1)一般式
【化13】



【式中、A環およびB環は、それぞれ置換基を有してい
てもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置
換基を有していてもよい複素環を；C環は置換基を有し
ていてもよいベンゼン環を；Rは水素原子または置換基
を有していてもよい炭化水素残基を；XおよびYの一方
が-NR¹- (R¹は水素原子または置換基を有していても
よい炭化水素残基を示す) または-O-、他方が-C
O-または-CS-を、または一方が-N=、他方が=C
R²- (R²は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有し
ていてもよい炭化水素残基、置換基を有していてもよい
アミノ基または置換基を有していてもよいヒドロキシル
基を示す) を；nは1または2を示す。】で表される化
合物またはその塩、(2) A環およびB環の一方が置換
基を有していてもよい芳香環で、他方が置換基を有して
いてもよい芳香複素環である前記(1)記載の化合物、

【0009】(3) 芳香環が有していてもよい置換基
が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄
アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコ
キシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキルチ
オ基、C₁₋₃アシルオキシ基、ヒドロキシル基、アミノ
基、モノ-C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₄アルキル
アミノ基、カルボキシ基およびC₁₋₄アルコキシカル
ボニル基から選ばれた1ないし4個である前記(2)の

7

化合物、(4) 芳香複素環が炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1種または2種含む5または6員の芳香複素環である前記(2)記載の化合物、(5) 芳香複素環が有していてもよい置換基が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキルチオ基、C₁₋₈アシルオキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₄アルキルアミノ基、カルボキシ基およびC₁₋₄アルコキシ-カルボニル基から選ばれた1ないし4個である前記(2)記載の化合物、(6) C環が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環である前記(1)ないし(5)記載の化合物、(7) -X-Y-が-NR^{1a}-CO-、-CO-NR^{1a}-、-O-CO-、-CO-O-または-N=C(R^{2a})-(R^{1a}およびR^{2a}はそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す)である前記(1)ないし(5)記載の化合物、(8) RがC₁₋₆アルキル基である前記(1)ないし(5)記載の化合物、(9) nが1である前記(1)ないし(5)記載の化合物、

【0010】(10) 同素または複素環が有していてもよい置換基が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキルチオ基、C₁₋₈アシルオキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₄アルキルアミノ基、カルボキシ基、C₁₋₄アルコキシ-カルボニル基およびオキソ基から選ばれた1ないし4個である前記(1)記載の化合物、(11) 複素環が炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1種または2種含む5または6員の芳香または非芳香複素環である前記(1)記載の化合物、

(12) 同素環が、5または6員の環状炭化水素基である前記(1)記載の化合物、(13) -X-Y-が、-NR^{1a}-CO-、-CO-NR^{1a}-または-N=C(R^{2a})-(R^{1a}およびR^{2a}はそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す)である前記(1)記載の化合物、

(14) AまたはBで表される複素環が炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1または2個含む5または6員の複素環で、AまたはBで表される同素環が5または6員の環状炭化水素基で、これらの複素環および同素環は、それぞれハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよく；C環がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有してい

8

てもよいベンゼン環；Rが水素原子またはC₁₋₄アルキル基；-X-Y-が-CO-NR^{1a}-、-NR^{1a}-CO-または-N=C(R^{2a})-(R^{1a}およびR^{2a}はそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す)；nが1である前記(1)記載の化合物、(15) A環がピリジン環；B環がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環；C環はハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環Rが水素原子またはC₁₋₆アルキル基；Xが-CO-；Yが-NR^{1a}-(R^{1a}は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す)；およびnは1である前記(1)記載の化合物、

【0011】(16) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド、(17) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-N, 6-ジメチル-7-オキソ-5-チエノ[2, 3-c]ピリジンカルボキサミド、(18) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-N, 2, 7-トリメチル-4-(4-メチルフェニル)-1-オキソ-3-ピリド[3, 4-c]ピリジンカルボキサミド、(19) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド、(20) 一般式

【化14】



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩あるいは反応性誘導体と一般式

【化15】



【式中の記号は前記(1)と同意義を示す】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする前記(1)記載の化合物の製造法、(21) 前記(1)記載の化合物を含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤、(22) 前記(1)記載の化合物を含有することを特徴とする排尿改善剤などに関する。

【0012】前記式中、A環およびB環は、それぞれ置

9

換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環を示す。該「同素または複素環」は、例えば(i)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1種または2種、好ましくは1個または2個含む芳香または非芳香複素環、または(ii)炭素原子からなる環状炭化水素などを示す。該「芳香複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個含む5または6員の芳香複素環(例えばピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など)などが用いられ、好ましくは、例えばピリジン、ピラジンおよびチオフェン環などが用いられるほか、例えばピロール、チアゾール環なども好ましい。特に(i)炭素原子以外に窒素原子を1個または2個含む6員の含窒素複素環(例えばピリジン、ピラジン環など)または(ii)炭素原子以外に硫黄原子を1個含む5員の芳香複素環(例えばチオフェン環など)などが汎用される。

【0013】該「非芳香複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子または硫黄原子を1個または2個含む5または6員の非芳香複素環などが用いられる。例えば、A環に関しては、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール環などが用いられ、B環に関しては、上記のものに加えて、さらにピベリジン、ピベラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール環などが用いられる。A環に関しては、例えば炭素原子以外に窒素原子を1または2個含む6員の非芳香複素環(例えばテトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン環などなど)などが好ましく、特にテトラヒドロピリジン環などが汎用される。B環に関しては、例えば炭素原子以外に窒素原子を1または2個含む6員の非芳香複素環(例えばピベリジン、ピベラジン環など)などが好ましく、特にピベラジン環などが汎用される。該「環状炭化水素」としては、例えば5または6員の環状炭化水素などが用いられる。例えば、A環に関しては、ベンゼン、C₆₋₈シクロアルケン(例えば、シクロペンテン、シクロヘキセンなど)など

10

が用いられ、B環に関しては、上記のものに加えてさらに、C₅₋₈シクロアルカン(例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンなど)などが用いられる。A環に関しては、例えばベンゼン、シクロヘキセン環などの6員の同素環が好ましく、特に、ベンゼン環などが汎用される。B環に関しては、例えばベンゼン、シクロヘキサン環などの6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環が汎用される。A環およびB環の一方が、置換基を有していてもよい芳香環で、他方が置換基を有していてもよい芳香複素環のときが好ましい。該「芳香環」は、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1種または2種、好ましくは1個または2個含む置換基を有していてもよい5または6員の芳香複素環(例えばピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など)または置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。該「芳香環」が有していてもよい置換基としては、例えば後記のA環およびB環が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。該「置換基を有していてもよい芳香複素環」の「芳香複素環」としては、例えば前記の「5または6員の芳香複素環」と同様のものが用いられる。該「置換基を有していてもよい芳香複素環」が有していてもよい置換基としては、例えば後記のA環およびB環が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。A環およびB環は、一方がベンゼン環で、他方が5または6員の芳香複素環であるときが好ましい。該「5または6員の芳香複素環」としては、例えばピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環などが用いられ、好ましくは、例えばピリジン、ピラジンおよびチオフェン環などが汎用される。また、例えばピロール、チアゾール環なども好ましい。特に(i)炭素原子以外に窒素原子を1個または2個含む6員の含窒素複素環(例えばピリジン、ピラジン環など)または(ii)炭素原子以外に硫黄原子を1個含む5員の芳香複素環(例えばチオフェン環など)などが汎用される。

【0014】A環、B環で示される「同素または複素環」、「芳香複素環」「非芳香複素環」「環状炭化水素」、「芳香環」、「ベンゼン環」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、C₁₋₇アシルアミノ基(例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ、ベンゾイルアミノなど)、C₁₋₈アシルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニル

11

オキシなど)、ヒドロキシシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、環状アミノ基(例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には、例えばピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノなど)、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、カルボキシシル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど)、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)などが用いられ、さらに例えばオキシ基なども用いられる。

【0015】A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが用いられ、好ましくは例えばフッ素、塩素などが用いられる。

A環およびB環が有していてもよい「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えばヒドロキシシル基、アミノ基、カルボキシシル基、ニトロ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシなど)およびハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素など)などから選ばれた1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)などが用いられる。特に、ハロゲン化されていてもよいアルキル基が好ましく、例えばメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、4-トリフルオロメチルブチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル、5-トリフルオロメチルペンチルなどのC

12

$1-6$ アルキル基またはこれに前記のごときハロゲン原子が1ないし5個置換したものなどが汎用され、好ましくは例えばメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの C_{1-4} アルキル基またはこれに前記のごときハロゲン原子が1ないし3個置換したものなどが用いられる。

【0016】A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシなどの C_{1-6} アルコキシ基またはこれに前記のごときハロゲン原子が1ないし5個置換したものなどが汎用され、好ましくは例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシなどの C_{1-4} アルコキシ基またはこれに前記のごときハロゲン原子が1ないし3個置換したものなどが用いられる。A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基」としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどの C_{1-6} アルキルチオ基またはこれに前記のごときハロゲン原子を1ないし5個有したものなどが汎用され、好ましくは例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオなどの C_{1-4} アルキルチオ基またはこれに前記のごときハロゲン原子が1ないし3個置換したものなどが用いられる。以下本文中で用いられる用語「ハロゲン化されていてもよい」のハロゲン原子の個数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個を表す。

【0017】A環、B環が有していてもよい好ましい置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-

13

1-ブチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオなど)、C₁₋₃アシルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシなど)、ヒドロキシル基、アミノ基、モノーまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、カルボキシル基およびC₁₋₄アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、オキシ基などが挙げられる。

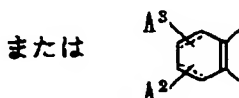
【0018】A環、B環が有していてもよいより好ましい置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素など)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシなど)などが汎用される。

しては(以下 ≡ は一重または二重結合を示す。)、例えば式



〔式中、A¹は例えばフッ素、塩素などのハロゲン原子、例えばメチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチルなどのハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基または例えばメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなどのハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基を示す〕、

【化17】



〔式中、A²およびA³は同一または相異なって、例えばフッ素、塩素などのハロゲン原子、例えばメチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチルなどのハロゲン

14

*キシ、sec-ブトキシなど)、ヒドロキシル基、アミノ基、モノーまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、C₁₋₃アシルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシなど)、オキシ基などが汎用される。その中でも特に、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素など)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシなど)などが汎用される。

【0019】A環およびB環の置換基は、環のいずれの置換可能な位置に置換していてもよく、置換基が2個以上の場合それぞれ同一または異なっていてもよく、その個数は1ないし4個であってもよい。置換基の個数は1ないし3個が好ましい。A環および/またはB環が窒素原子を有するとき、4級アンモニウム塩を形成していてもよく、例えば、ハロゲンイオン(例えば、Cl⁻, Br⁻, I⁻など)、硫酸イオン、ヒドロキシイオンなどの陰イオンと塩を形成していてもよい。A環が置換基を有していてもよい炭素原子からなる同素環の好ましいものと

【化16】

化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、または例えばメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなどのハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基を示す。)で表わされる基などが用いられる。

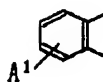
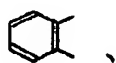
【0020】より好ましい例示としては、式

【化18】

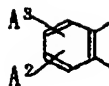


〔式中、A⁴およびA⁵は、同一または相異なって、例えばフッ素、塩素などのハロゲン原子、または例えばメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピルなどのハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基を示す〕で表わされるベンゼン環などが用いられる。また置換基

を有していてもよいベンゼン環のときも好ましく、例えば



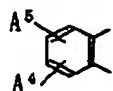
または



特に、



または

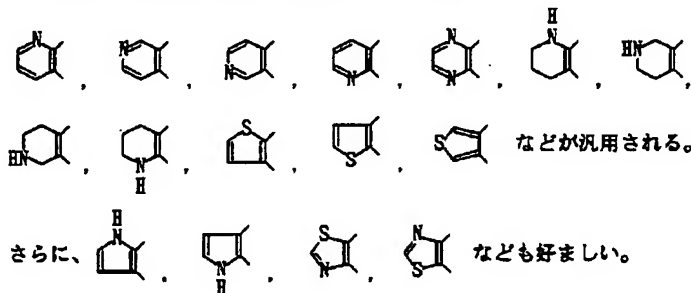


〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕などが汎用される。前記式において、特に好ましいものとして
(1) A^1 がハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素など) あるいはハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基 (例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピルなど)、(2) A^2 および A^3 が同一または相異なっており、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基 (例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピルなど) あるいはハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基 (例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなど)、(3) A^4 および A^5 は同一または

※は相異なっており、 C_{1-4} アルキル基 (例えば、メチル、エチル、イソプロピルなど)、(4) A^1 がハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素など)、(5) A^2 および A^3 が同一または相異なっており、 C_{1-4} アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシなど) などが汎用される。

【0021】A環における芳香または非芳香複素環の好ましいものとしては、例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピロール、チアゾール環などの5または6員の芳香または非芳香複素環が挙げられ、具体的には、例えば、式

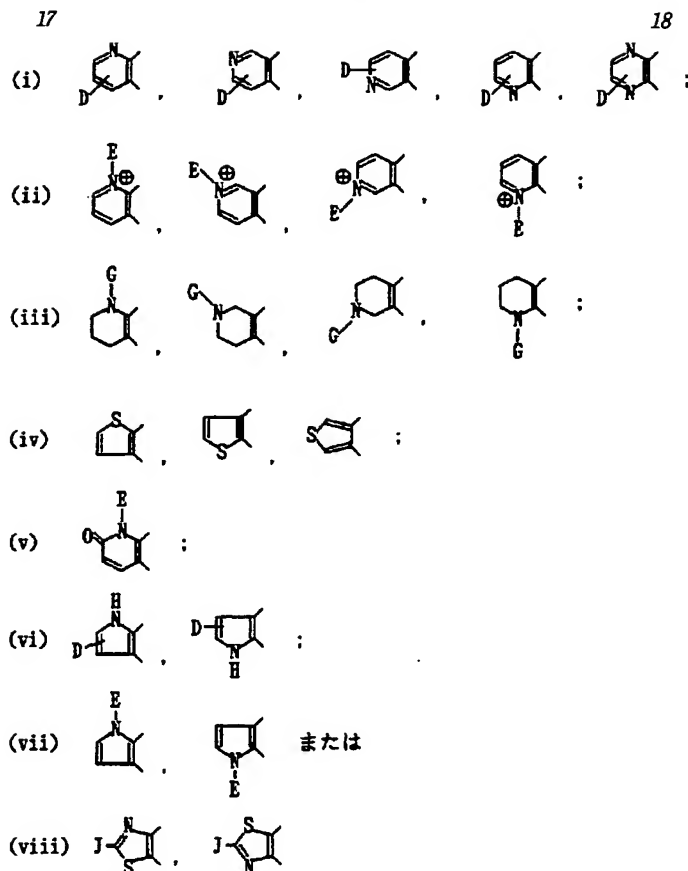
【化20】



置換基を有していてもよい芳香または非芳香複素環の好ましいものとしては、例えば、オキシ基、置換基を有していてもよいアルキル基 (A環およびB環が有していてもよい置換基として定義されたものと同意義)、 C_{6-10} アリール基 (例えば、フェニルなど) およびハロゲン原

子 (例えば、フッ素、塩素、臭素など) から選ばれた置換基を1または2個有していてもよいピリジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピロール、チアゾール環などが汎用され、具体的には、例えば、式

【化21】

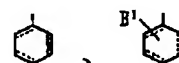


〔式中、Dは水素原子、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素など）、EはC₁₋₄アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）などを示し、(ii)で示される部分構造を有する化合物はハロゲンイオン（例えば、Cl⁻、Br⁻、I⁻など）、硫酸イオンまたはヒドロキシイオンなどとともに4級アンモニウム塩を形成する。Gは水素原子またはC₁₋₄アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロ*

*ビルなど）、Jは水素原子、C₁₋₄アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）またはC₆₋₁₀アリール基（例えば、フェニルなど）を示す。〕などが好ましい。A環はピリジン環のときがより好ましい。

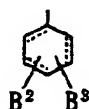
【0022】B環が置換基を有していてもよい炭素原子からなる同素環のときの好ましいものとしては、（以下【化22】

＝ は一重または二重結合を示す。）例えば式



〔式中、B¹は例えばフッ素、塩素などのハロゲン原子、例えばメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピルなどのハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基または例えばメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなどのハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基を示す〕、

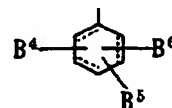
【化23】



〔式中、B²およびB³は同一または相異なって、例えばフッ素、塩素などのハロゲン原子、例えばメチル、トリ

フルオロメチル、エチル、イソプロピルなどのハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基または例えばメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなどのハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基を示す〕または

【化24】



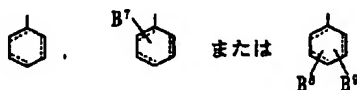
〔式中、B⁴、B⁵およびB⁶は同一または相異なって、例えばフッ素、塩素などのハロゲン原子、例えばメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピルなどのハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、例えば

19

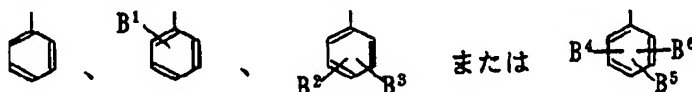
メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなどのハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基を示す)で表わされる基などが用いられる。

【0023】さらに好ましくは、式

【化25】

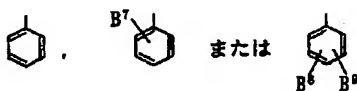


〔式中、B⁷、B⁸およびB⁹は同一または相異なって例えば、フッ素、塩素などのハロゲン原子、例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピルなどのハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基または例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなど*



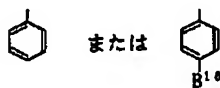
が好ましく、さらに好ましくは、式

【化28】



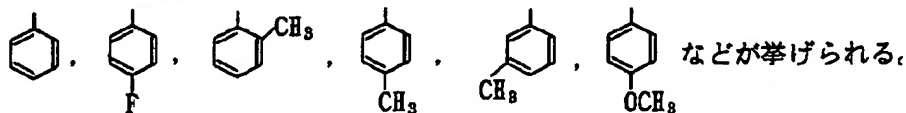
特に、式

【化29】



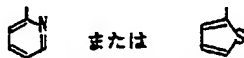
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕などが汎用される。

【0024】前記式中の置換基の中で、特に好ましいもの※30



【0025】B環における置換基を有していてもよい芳香または非芳香複素環の好ましいものとしては、例えばピリジン、チオフェン、ピペリジン環などの5または6員の芳香または非芳香複素環が挙げられ、これらの環は、前記A環が有する好ましい置換基として例示されたものと同様の置換基が用いられる。特に好ましいものとしては、例えば式

【化31】



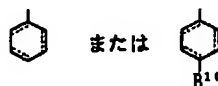
などが汎用される。A環およびB環の両方またはどちらか一方が複素環のとき、無置換の複素環も好ましい。

【0026】前記式中、C環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。前記ベンゼン環は同一または相異なる置換基を1ないし5個有していてもよく、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、それらは環の

20

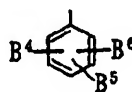
*のC₁₋₄アルコキシ基などを示す。)で表される基などが用いられる。特に、

【化26】



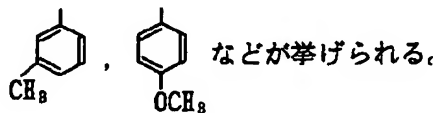
〔式中、B¹⁰は、例えば、フッ素、塩素などのハロゲン原子、例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチルなどのC₁₋₄アルキル基または例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなどのC₁₋₄アルコキシ基などを示す)が汎用される。またB環が置換基を有していてもよいベンゼン環のときも好ましく、例えば、式

【化27】



※のとしては、(1)B¹、B²、B³、B⁴、B⁵およびB⁶が同一または相異なってハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素など)またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピルなど)、(2)B¹、B²、B³、B⁴、B⁵およびB⁶が同一または相異なってハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基(例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなど)、(3)B⁷、B⁸およびB⁹がハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素など)、(4)B¹⁰がフッ素原子、(5)B¹⁰がC₁₋₄アルキル基(例えば、メチルなど)などが用いられる。より好ましいものとしては、

【化30】



いずれの位置に置換していてもよい。かかる置換基としては、例えばハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、ブチルなど)、アミノ基で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、アミノメチル、2-アミノエチルなど)、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチルなど)、カルボキシ基で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチルなど)、C₁₋₄アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチルな

21

ど)、ヒドロキシル基で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなど)、C₁₋₄アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチルなど)、C₃₋₆シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロピロキシ、ブトキシ、イソプロピロキシなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど)、アミノ基、モノーまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、環状アミノ基(例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノなど)、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、アミノカルボニルオキシ基、モノーまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノカルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなど)、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど)、C₁₋₄アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロキシカルボニルなど)、ベンジルオキシカルボニル基、カルボキシル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル(例えば、シクロヘキシルカルボニルなど)、カルバモイル基、モノーまたはジ-C₁₋₄アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなど)、C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)などが挙げられる。

【0027】さらに、C環は、例えば、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピルなど)などで置換されていてもよい1個の5または6

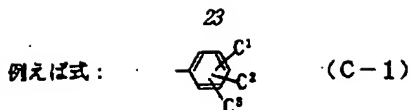
22

員の芳香族単環式複素環基(例えば、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ビリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなど)などで置換されているものも用いられる場合がある。

【0028】C環に置換する置換基の好ましいものとしては、例えばハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピルなど)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素など)、ニトロ基、ヒドロキシル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシなど)、アミノ基、モノーまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチルなど)、モノーまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、C₁₋₄アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、カルボキシル基およびカルバモイル基などが挙げられ、特にハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、プロピル、イソプロピルなど)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素など)およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基(例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロポキシなど)が汎用される。これらの置換基の個数は1ないし3個が好ましい。

【0029】C環のより好ましいものとしては、例えばハロゲン原子(例えば塩素、フッ素、臭素など)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基(例えばメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基(例えばメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなど)、ジ-C₁₋₄アルキルアミノ基(例えばジメチルアミノなど)、C₁₋₃アシルオキシ基(例えばアセトキシなど)およびヒドロキシル基より選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環が用いられ、具体的には、

【化32】



〔式中、C¹、C²およびC³は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基（例えばメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基（例えばメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロポキシなど）、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、C₁₋₃アシルオキシ基（例えばアセトキシなど）またはヒドロキシル基を示す〕、または

〔化33〕



〔式中、C⁴およびC⁵は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基（例えばメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチルなど）またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基（例えばメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロポキシなど）を示す〕で表わされる置換されていてもよいベンゼン環が用いられる。より好ましくは例えば、前記式（C-1）、（C-2）において、

〔0030〕(1) C¹、C²およびC³が同一または相異なってハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、(2) C¹、C²およびC³が同一または相異なってハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、(3) C¹、C²およびC³が同一または相異なってハロゲン原子、(4) C¹、C²およびC³が同一または相異なってハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、(5) C¹、C²およびC³が同一または相異なってハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、(6) C⁴およびC⁵が同一または相異なってハロゲン原子、(7) C⁴およびC⁵が同一または相異なってハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、または(8) C⁴およびC⁵が同一または相異なってハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基であるベンゼン環が用いられる。

〔0031〕(1)~(8)において、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基」は例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど；「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基」は例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロポキシなど；「ハロゲン原子」は例えば、フ

24

ッ素、塩素、臭素などを示す。C環のさらに好ましいものとしては、例えば前記式（C-1）および（C-2）において、(a) C¹、C²およびC³がともにフッ素、メチル、イソプロピルまたはメトキシ基、(b) C⁴およびC⁵のうち一方が水素原子、他方がメトキシ基、(c) C¹、C²およびC³がともにフッ素、(d) C⁴およびC⁵がともにイソプロピル、または(e) C⁴およびC⁵がトリフルオロメチル基であるベンゼン環が用いられる。

〔0032〕A環およびB環の好ましい例としては、A環およびB環のうちのどちらか一方がC₁₋₄アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピルなど）で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個含む5または6員の複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ピペラジン環など）で、他方がハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）から選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環が用いられる。A環およびB環の、より好ましい例としては、A環およびB環のうちのどちらか一方が炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個含む5または6員の芳香複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン環など）で、他方がハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）から選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環が用いられる。前記式中、XおよびYの一方が-NR¹-（R¹は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す）または-O-、他方が-CO-または-CS-、または一方が-N=、他方が=CR²-（R²は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素残基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいヒドロキシル基を示す）を示す。好ましくは、-X-Y-が-NR^{1a}-CO-、-CO-NR^{1a}-（R^{1a}は水素原子または、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルなどのC₁₋₆アルキル基を示す）、-O-CO-、-CO-O-または-N=C（R^{2a}）-（R^{2a}は水素原子または例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルなどのC₁₋₆アルキル

25

基を示す)が挙げられ、より好ましくは、 $-\text{CO}-\text{NR}^{1*}-$ 、 $-\text{NR}^{1*}-\text{CO}-$ 、(R^{1*} は前記と同意義を示す)、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{2*})-$ (R^{2*} は前記と同意義を示す)が用いられる。特に、 $-\text{CO}-\text{NR}^{1*}-$ (R^{1*} は前記と同意義を示す)が好ましい。

【0033】前記「ハロゲン原子」の例としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが用いられ、好ましくは、例えばフッ素、塩素などが汎用される。前記「炭化水素残基」とは、例えば炭化水素(例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基およびアリール基などの炭化水素基を示す)から水素原子を1個取り除いてできる基を示す。好ましくはアルキル基、シクロアルキル基およびアリール基などが用いられ、特にアルキル基が汎用される。該「アルキル基」としては、例えば炭素数1ないし6の直鎖状または分枝状のものが用いられ、好ましくは例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの炭素数1ないし4の直鎖状または分枝状のアルキル基が用いられる。該「アルケニル基」としては、例えばエテニル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなどの炭素数2ないし6のアルケニル基が用いられ、好ましくは例えば、エテニル、プロベニル、イソプロベニルなどの炭素数2ないし4のアルケニル基が用いられる。該「アルキニル基」としては、例えばエチニル、プロビニル、イソプロビニル、ブチニル、イソブチニル、sec-ブチニルなどの炭素数2ないし6のアルケニル基が用いられ、好ましくは例えば、エチニル、プロビニル、イソプロビニルなどの炭素数2ないし4のアルキニル基が用いられる。該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_3-6 シクロアルキル基が用いられ、好ましくは例えばシクロプロピル、シクロブチルなどの C_3-6 シクロアルキル基が用いられる。該「シクロアルキル-アルキル基」としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチルなどの C_3-6 シクロアルキル- C_1-4 アルキル基が用いられる。

該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリルなどの炭素数6ないし14のアリール基が用いられ、好ましくは、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどの炭素数6ないし10のアリール基が用いられ、特にフェニル基が汎用される。

【0034】該「炭化水素残基」が有していてもよい置換基としては、例えば(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)ニトロ基、(iii)シアノ基、(iv)ヒドロキシル基、(v) C_1-4 アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシなど)、(vi) C_1-4 アルキルチオ基

26

(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなど)、(vii)アミノ基、(viii)モノ-、ジ-またはトリ- C_1-4 アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、トリエチルアミノなど)、(ix)環状アミノ基(例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノなど)、(x) C_1-4 アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、(xi) C_1-4 アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、(xii) C_1-4 アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、(xiii)カルボキシル基、(xiv) C_1-6 アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど)、(xv)カルバモイル基、(xvi)モノ-またはジ- C_1-4 アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、(xvii) C_1-6 アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)、(xviii) C_1-6 アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシなど)で置換されていてもよいフェニル基(例えば、フェニル、メトキシフェニル、エトキシフェニルなど)などから選ばれた1ないし5個、好ましくは1または2個が用いられる。

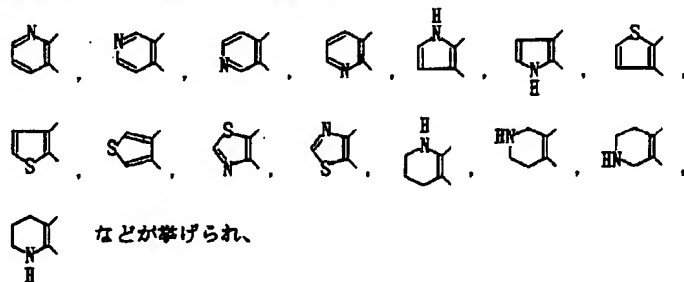
【0035】前記「炭化水素残基」が有していてもよい置換基の好ましいものとしては、ヒドロキシル基、 C_1-4 アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)、アミノ基、モノ-またはジ- C_1-4 アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、 C_1-4 アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、カルボキシル基、カルバモイル基、フェニル基などが挙げられ、特にカルボキシル基、カルバモイル基などが汎用される。前記「置換基を有していてもよいヒドロキシル基」としては、ヒドロキシル基、 C_1-4 アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなど)、 C_6-10 アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど)、 C_1-4 アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシなど)および C_6-10 アリール-カルボニルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ、ナフチルオキシなど)などが挙げられ、好ましくは C_1-4 アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)が汎用される。これらの基が有していてもよい置換基としては、前記「置換されていてもよい炭化水素基」の置換

27

基と同様のものが用いられ、特に、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素など）などが汎用される。

【0036】前記「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、(i) C_{1-4} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、(ii) C_{1-4} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、(iii) C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど）、(iv) フェニル基、(v) C_{1-4} アルキル-フェニル基（例えば、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニルなど）、(vi) ハロゲン化フェニル基（例えば、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニルなど）および(vii) C_{1-4} アルコキシ-フェニル基（例えば、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニルなど）から選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいアミノ基などが挙げられ、特にアミノ基、モノ-またはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）などが汎用される。

【0037】 R^1 としては、 C_{1-4} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）が好ましく、特にメチル基が好ましい。 R^2 としては水素原子が好ましい。前記式中、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。Rで表される「置換*



B環としては、式

【化35】



などが挙げられる。

【0039】該「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素などが挙げられる。該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基」としては、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-4}

28

*基を有していてもよい炭化水素基」は、 R^1 および R^2 で述べたものと同等のものが用いられる。Rとしては、水素原子または C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど、特にメチルなど）が好ましく、特に水素原子が汎用される。前記式中、nは1または2を示し、1の場合が最も好ましい。

【0038】本件目的化合物としては、A環およびB環のどちらか一方が炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1または2個含む5または6員の複素環で、他方がベンゼン環、それらの環はハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよい；C環がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環；Rが水素原子または C_{1-6} アルキル基；-X-Y-が-CO-NR^{1a}-, -NR^{1a}-CO-または-N=C(R^{2a})- (R^{1a}およびR^{2a}は、それぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す)；nが1である化合物または薬学上許容可能なその塩が好ましい。該「5または6員の複素環」としては、例えばピリジン、ピラジン、ピロール、チオフェン、チアゾール、テトラヒドロピラジン、ピペリジンなどが挙げられ、具体的には、A環として、式

【化34】

アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシなどが挙げられる。該「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。また、A環が炭素原子以外に1個の窒素原子または1個の窒素原子を含む5または6員

【化36】

の複素環（例えば、式、 など）；

B環がハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素など）およびハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基（例え

29

ば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど)から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環; C環がハロゲン原子(前記と同意義を示す)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基(前記と同意義を示す)およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基(例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)から選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環; Rが酸素原子またはC₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど); -X-Y-が-CO-NR^{1a}- (R^{1a}は酸素原子または、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどのC₁₋₆アルキル基を示す)、およびnが1である化合物または薬学上許容可能なその塩も好ましい。本発明の化合物(I)は、側鎖のアミド基“-CONR-(CH₂)_n-”の立体配置に関する異性体および/またはB環の回転異性体が理論上存在し、それらを単離することができる場合もあるが、本発明はそれらの異性体も包含する。

【0040】化合物(I)が塩を形成し、それが医薬品として用いられる場合、それは薬学上許容可能な塩が好ましい。薬学上許容可能な塩には、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、臭化水素酸塩および硝酸塩のような無機酸塩との塩、または酢酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パルミチン酸、サリチル酸塩およびステアリン酸塩のような有機酸との塩が挙げられるが、これらの塩に限定されるものではない。本発明の化合物(I)またはその塩は例えば化合物(II)で表わされるカルボン酸またはその塩あるいはその反応性誘導体と化合物(III)またはその塩との反応はアミド結合の生成反応により製造することができる。たとえば化合物(III)またはその塩(例えば塩酸、硫酸などの無機酸との塩またはメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸などの有機酸との塩など)と化合物(II)またはその塩(例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムなどのアルカリ金属、アルカリ土類金属との塩など)とを反応させる場合、通常適宜の縮合剤を用いるか、あるいは化合物(II)またはその塩を一旦その反応性誘導体に導いた後、化合物(III)またはその塩と反応させることが好ましい。かかる縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジドなどが用いられる。これら縮合剤を用いるときは、通常溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等のエーテル

30

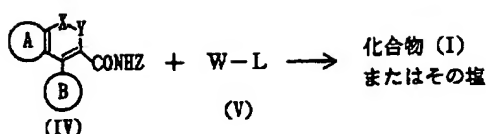
類、エステル類、ハロゲン化炭化水素類、炭化水素類、アミド類、スルホキシド類など)中で行うのがよい。本反応は塩基の存在下に反応を促進させてもよく、約-10℃ないし100℃、好ましくは約0℃ないし60℃で反応は行われる。反応時間は通常1ないし96時間、好ましくは1ないし72時間である。化合物(III)またはその塩及び縮合剤の使用量は化合物(II)またはその塩1モルに対しそれぞれ1ないし5モル当量、好ましくは1ないし3モル当量である。塩基としては例えばトリエチルアミンなどのアルキルアミン類、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの環状アミン類などが用いられ、その使用量は化合物(II)またはその塩1モルに対し1ないし5モル当量、好ましくは1ないし3モル当量である。

【0041】化合物(II)の反応性誘導体としては例えば酸ハライド(例えばクロリド、ブロミドなど)、酸無水物、混合酸無水物(例えばメチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物、イソブチル炭酸との無水物など)、活性エステル(例えばヒドロキシコハク酸イミドとのエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、N-ヒドロキシー-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドとのエステル、p-ニトロフェノールとのエステル、8-オキシキノリンとのエステルなど)などが用いられる。化合物(III)またはその塩と化合物(I)の反応性誘導体とを反応させる場合は、通常、溶媒(例えばクロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミドなどのハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、炭化水素類、アミド類など)中で行われる。本反応は塩基の存在下反応を促進させてもよい。反応温度は通常約-10℃ないし120℃、好ましくは約0℃ないし100℃である。反応時間は通常1ないし48時間好ましくは1ないし24時間である。化合物(III)またはその塩の使用量は化合物(II)の反応性誘導体1モルに対して1ないし5モル当量、好ましくは1ないし3モル当量である。塩基としては例えばトリエチルアミンなどのアルキルアミン類、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの環状アミン類、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンなどの芳香族アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩などが用いられ、その使用量は化合物(II)またはその反応性誘導体1モルに対し1ないし5モル当量、好ましくは1ないし3モル当量である。また、本反応において水と混和しない溶媒を用いる場合、反応系に水を加え2相系で反応させてもよい。

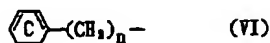
【0042】また、化合物(I)またはその塩は、次式の反応式に従って製造することもできる。

【化37】

31



〔式中、ZおよびWは、Rまたは
〔化 3 8〕



を示し、式中の記号は前記と同意義を示す。但し、ZおよびWのうち少なくとも一方は化学式 (VI) で表される基を示す。]

化合物 (V) の脱離基として、ハロゲン原子 (例えば、塩素、臭素、ヨウ素など) または置換スルホニルオキシ基 (例えば、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど) などが用いられる。化合物

(IV) は遊離のままで用いてもよいが、その塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなどのようなアルカリ金属塩などにして反応に供してもよい。化合物 (IV) またはその塩 1 モルに対し化合物 W-L を 1 ないし 10 モル、好ましくは 1 ないし 5 モルを反応させる。通常、反応は溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホアミドなどが好んで用いられる。塩基の添加は、反応を有利に進める。このような塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどが好適である。また、本反応では塩基を使用する代りに化合物

(IV) を例えば前記のごときアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩などに変換し、これを化合物 W-L と反応させてもよい。用いられる塩基の量は、用いられる化合物 (IV)、W-L および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、化合物 (IV) 1 モルに対し 1 ないし 10 モル、好ましくは 1 ないし 5 モルである。反応温度は約 -50℃ ないし 200℃、好ましくは -20℃ ないし 150℃ の範囲で行われる。反応時間は化合物 (I) の種類、化合物 W-L またはその塩の種類、反応温度などによって異なるが、1 ないし 72 時間好ましくは 1 ないし 24 時間である。

〔0043〕本発明の化合物 (I) のうち、A 環がテトラヒドロピリジン環である化合物は A 環がピリジン環である化合物を還元反応に付すことにより製造できる。本反応は種々の方法により実施されるが、たとえば接触還元用金属触媒の存在下に還元する方法が好んで用いられる。この接触還元による方法で使用される触媒として

32

は、たとえば白金黒、酸化白金、白金炭素などの白金触媒、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム硫酸バリウム、パラジウム炭素などのパラジウム触媒、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル、漆原ニッケルなどのニッケル触媒などが挙げられる。本反応は通常溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類などが好んで使用される。反応温度は 0℃ ないし 200℃、好ましくは 20℃ ないし 110℃ で行なわれる。反応時間は通常 0.5 ないし 48 時間、好ましくは 1 ないし 16 時間である。反応は通常常圧下に行なわれるが必要により加圧下 (3 ないし 10 気圧) に行なわれる。触媒の使用量は触媒の種類により異なるが通常、化合物 (I) に対して 0.1 ないし 10% (w/w) である。これと同様の方法を用いて他の芳香複素環も非芳香複素環に変換することができる。

〔0044〕さらに、A 環がテトラヒドロピリジン環である化合物は A 環がピリジン環である化合物を Q-L' (式中、Q は置換基を有していてもよいアルキル基を L' は脱離基 (L' は L と同様のものが用いられる) を示す。) で表わされるアルキル化剤と反応させて四級塩とし、次いでこの四級塩を還元反応に付すことによっても製造できる。四級塩への変換で用いられるアルキル化剤 Q-L' としてはアルカンのハライド (例えばクロリド、ブロミド、ヨウダイドなど)、硫酸エステル、またはスルホン酸エステル (例えばメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネートなど) などが用いられ、特にアルキルハライド類は好んで用いられる。アルキル化剤の使用量は基質 1 モルに対して 1 ないし 100 当量、好ましくは 1 ないし 30 当量が用いられる。本反応は通常、溶媒中で行なわれる。溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などが用いられるが、溶媒としてアルキル化剤自体を用いてもよい。反応温度は 10℃ ないし 200℃、好ましくは 20℃ ないし 110℃ で行なわれる。反応時間は通常 0.5 ないし 24 時間、好ましくは 1 ないし 16 時間である。

〔0045〕かくして得られる四級塩テトラヒドロピリジン環への還元反応は、不活性溶媒中で金属水素化物が用いて行なわれる。たとえば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウムなどを用いて行なうことができる。好ましくは水素化ホウ素ナトリウムが用いられる。反応溶媒としてはメタノール、エタノールなど

のような低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、あるいはベンゼン、トルエンなどの炭化水素類を単独、または混合物として用いることができる。反応温度は通常約 -100°C ないし 40°C で、好ましくは約 -80°C ないし 25°C で行なわれる。反応時間は通常5分間ないし10時間、好ましくは10分間ないし5時間である。還元剤の使用量は四級塩に対し通常1ないし10当量、好ましくは1ないし2当量である。

【0046】この四級塩の還元反応では、化合物の種類によっては本発明の目的化合物の一つであるジヒドロピリジン環が得られる場合もあるが、このジヒドロピリジン環は、たとえば前記の接触還元による方法などにより、さらに還元されたテトラヒドロピリジン環へ変換できる。また前記のA環がテトラヒドロピリジン環でその窒素原子が水素原子を有する場合は、式 Q-L^+ (式中の記号は前記と同意義を示す。) で表わされるアルキル化剤を用いて、窒素原子にQ基を導入した化合物を得ることができる。本アルキル化反応は前記した化合物 (IV) と (V) の反応による化合物 (I) の製造と同様の方法によって行うことができる。また、前記のA環がピリジン環の四級塩である化合物を酸化反応に付してA環がピリドン環である化合物も製造することができる。該酸化反応は、例えば、公知の方法 [イー・エー・プリル (E. A. Prill) ら、オーガニック シンセシス (Organic Syntheses)、合本第2巻、419頁 (1957年発行)] またはそれに準じた方法により実施できる。B環が複素環のとき、これを前記と同様の還元反応に付すことによって非芳香複素環に変換することができる。

【0047】本発明の化合物 (I) のうち、XおよびYのうちどちらか一方が $-\text{CS}-$ である化合物は、その部分が $-\text{CO}-$ である化合物を適当な硫化物と反応させることにより製造できる。この反応で用いられる硫化物としては例えば五硫化リン、ローソン (Lowesson) 試薬などが用いられる。この反応は、通常無水条件下、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエンなどの溶媒中で行われる。用いられる硫化物の量は、当モル以上好ましくは2ないし5モルであり、反応温度は 20°C ないし 120°C の範囲で行われる。反応時間は原料化合物あるいは硫化物の種類、反応温度などによって異なるが通常1ないし8時間である。

【0048】以上の方法で製造される化合物 (I) またはその塩がA環、B環およびC環で示される基中のベンゼン環に低級 (C_{1-6}) アルコキシ基を含む場合、必要によりこれを例えば三臭化ホウ素などと反応させることにより、水酸基に変換することもできる。本反応は通常溶媒 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエンなどのハロゲン化炭化水素類、炭化水素類など) 中で約 -20°C ないし 80°C 、好

ましくは約 0°C ないし 30°C で行われ、三臭化ホウ素の使用量は低級アルコキシ基1個に対し、約1ないし10モル当量好ましくは約1ないし5モル当量である。反応時間は通常15分間ないし24時間、好ましくは30分間ないし12時間である。また、以上の方法で製造される化合物 (I) またはその塩がA環、B環およびC環で示される基中のベンゼン環にヒドロキシル基を含む場合、必要によりこれをアルキル化またはアシル化反応を行うことにより、それぞれアルコキシまたはアシルオキシ基に変換することができる。アルキル化反応は、溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類、N、N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類など) 中、塩基 (例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、N、N-ジメチルアニリンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基) の存在下に、置換基を有していてもよいアルカンのハライド (例えば、クロリド、ブロミド、ヨウダイドなど)、硫酸エステルまたはスルホン酸エステル (例えば、メタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネートなど) などのアルキル化剤を反応させることにより行われる。反応温度は通常 -10°C ないし 100°C で、好ましくは約 0°C ないし 80°C である。これらアルキル化剤の使用量は原料フェノール性誘導体1モルに対し約1ないし5モル当量、好ましくは1ないし3モル当量である。反応時間は通常15分間ないし24時間、好ましくは30分間ないし12時間である。

【0049】アシル化反応は所望のカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させることにより行われる。本反応はアシル化剤の種類、原料フェノール性誘導体の種類によっても異なるが、通常溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、エチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどの炭化水素類、エーテル類、エステル類、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、芳香族アミン類など) 中で行われ、反応促進のため適宜の塩基 (例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩、酢酸ナトリウムなどの酢酸塩、トリエチルアミンなどの3級アミン類、ピリジンなどの芳香族アミン類など) を与えることもできる。カルボン酸の反応性誘導体としては、酸無水物、混合酸無水物、酸ハライド (例えば、クロリド、ブロミド) などが用いられる。これらアシル化剤の使用量は原料フェノール性誘導体1モルに対して1ないし5モル当量、好ましくは1ないし3モル当量である。反応温度は通常 0°C ないし 150°C 、好ましくは約 10°C ないし 100°C であ

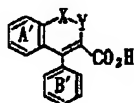
35

る。反応時間は通常15分間ないし12時間、好ましくは30分間ないし6時間である。

【0050】以上の方法で化合物(I)が遊離の状態で行われる時は、常法に従って、例えば無機酸(例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸など)、有機酸(例えばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸など)、無機塩基(例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウムまたはアンモニウムなど)または有機塩基(例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンまたはN,N'-ジベンジルエチレンジアミンなど)などの塩とすることもでき、化合物(I)が塩の形で得られる時は、常法に従って、遊離形または他の塩に変換することもできる。以上の方法で得られる目的化合物(I)またはその塩は、それ自体公知の分離精製手段(例えば濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など)を用いることにより精製、採取することができる。

【0051】本発明化合物(I)またはその塩を製造するために用いられる原料(II)またはその塩の製造法を以下に示す。例えばA環がチオフェン環である化合物はヨーロッパ公開番号第472116号(1992年2月26日公開)に記載されている方法、またはそれに準じた方法により製造することもできる。一般的には、A環およびB環が共にベンゼン環である一般式(II-1)

【化39】



(II-1)

〔式中A'環およびB'環は置換基を有していてもよいベンゼン環(A環およびB環で表される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同意義を示す)を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物の合成法を、A環あるいはB環が複素環を含む化合物(II)の合成に適用できる。このような(II-1)の合成法としては、例えばヨーロッパ公開番号第421456号(1991年4月11日公開)、ヨーロッパ公開番号第354994号(1990年2月21日公開)、ヨーロッパ公開番号第481383号(1992年4月22日公開)、PCT国際公開番号WO9112249号(1991年8月22日公開)を挙げることができる。化合物(II)において、A環および/またはB環が非芳香環である化合物は、それに対応する芳香環を、前記の還元反応を行うことによって製造することができる。

【0052】化合物(II)は塩を形成していてもよく、これらの塩としては、例えば無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など)との塩、あるいは有機酸

36

(例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など)との塩などが用いられる。さらにこれらの化合物が-COOHなどの酸性基を有している場合、無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、アンモニウムなど)または有機塩基(例えばトリエチルアミンなどのトリ-C₁₋₆アルキルアミンなど)と塩を形成してもよい。また、目的物および原料合成の前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、C₁₋₆アルキル-オキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル(例えば、ベンゾオキシカルボニルなど)、C₇₋₁₀アラキル-カルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキル-カルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

【0053】カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。ヒドロキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、C₇₋₁₀アラキル(例えば、ベンジルなど)、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル(例えば、ベンゾオキシカルボニルなど)、C₇₋₁₀アラキル-カルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキル、フェ

ニル、C₇₋₁₀アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

【0054】また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。以上の方法によって得られる化合物(I)は、例えば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができる。かくして得られる化合物(I)が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法(例えば、中和など)によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。

【0055】

【作用】本発明の化合物(I)またはその塩は優れたタキキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンスP(以下SPと省略する場合がある)受容体拮抗作用を有し、かつ毒性は弱く医薬として安全である。化合物(I)はカプサイシンにより誘発される気管の血管透過性の亢進抑制作用を有する。カプサイシンはトウガラシのもつ刺激性の主成分であり、一次知覚神経のうちSP、ニューロキニンA(NKA)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)などを含有するC-ファイバー(C-fiber)を選択的に刺激し、それらの内因性神経ペプチドを遊離させる物質として知られている。化合物(I)のこの血管透過性亢進抑制作用は、タキキニン受容体拮抗作用に基づくと考えられる。SPは中枢および末梢の神経系に広く分布しており、一次知覚ニューロンの伝達物質としての機能の他、血管拡張作用、血管透過性亢進作用、平滑筋収縮作用、神経細胞興奮作用、唾液分泌作用、利尿亢進作用、免疫作用などの生理活性を有する。特に、痛みインパルスにより脊髄後角の終末から遊離されたSPが2次ニューロンに痛み情報を伝えること、末梢終末より遊離されたSPがその受容野に炎症反応を惹起することが知られている。また、SPはアルツハイマー型痴呆にも関与していると考えられている(総説:フィジオリジカル レビューズ(Physiological Reviews), 73巻、229-308頁(1993年発行)、ジャーナル オブ オートノミック ファーマコロジー(Journal of Autonomic Pharmacology)、13巻、23-93頁(1993年発行))。従って、優れたSP受容体拮抗作用を有する本発明の化合物(I)またはその塩は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど)に対する安全な、炎症もしくはアレルギー性疾患(例えば、アトピー、皮膚炎、ヘルペス、乾癬、喘息、気管支炎、喀痰、鼻炎、リウマチ関節炎、変形性関節

炎、骨粗鬆症、多発性硬化症、結膜炎、膀胱炎など)、疼痛、偏頭痛、神経痛、掻痒、咳、さらに中枢神経系の疾患(例えば、精神分裂症、パーキンソン病、心身症、痴呆(例えば、アルツハイマー病など))、消化器疾患(例えば、過敏性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病など)、嘔吐、排尿異常(例えば、頻尿、尿失禁など)、循環器疾患(例えば、狭心症、高血圧、心不全、血栓症など)および免疫異常などの予防、治療薬として有用であることが期待される。

10 【0056】本発明の化合物(I)またはその塩を前記の医薬品として用いる場合、適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤(例えば、デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど)、結合剤(例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなど)、滑沢剤(例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルクなど)、崩壊剤(例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム、タルクなど)、希釈剤(例えば生理食塩水など)などと混合し、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤または注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。投与量は化合物(I)または薬学上許容可能なその塩の種類、投与ルート、症状、患者の年齢などによっても異なるが、例えば排尿異常の成人患者に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kgあたり化合物(I)またはその塩として約0.005ないし50mg、好ましくは約0.05ないし10mg、さらに好ましくは約0.2ないし4mgを1日1ないし3回に分割投与する。

30 【0057】以下に、本発明の化合物(I)またはその塩の薬理効果を示す実験結果について記載する。

〔ラジオリガンド レセプター結合阻害活性〕

ヒトリンパ芽球細胞(IM-9)からの受容体を用いた結合阻害活性

マーガレット(A. Margaret)〔モレキュラー ファーマコロジー(Molecular Pharmacology)42巻、458頁(1992年発行)]らの方法を改変して用いた。受容体はヒトリンパ芽球細胞(IM-9)より調製した。IM-9細胞(2×10^5 cells/ml)を接種後3日間培養(1リットル)した後、500xgで5分間遠心を行い細胞ペレットを得た。得られたペレットをリン酸緩衝液(フローラボラトリー社、CAT. No. 28-103-05)を用いて1回洗浄後、30mlの120mM塩化ナトリウム、5mM塩化カリウム、2ug/mlキモスタチン、40ug/mlバシトラシン、5ug/mlホスホラミドン、0.5mMフェニルメチルスルホンフルオリド、1mMエチレンジアミン四酢酸を含む50mMトリス・塩酸緩衝液(pH7.4)中でポリトロン・ホモゲナイザー(キネマチカ(Kinematika)社製、ドイツ)を用

39

いて破碎し、40,000xgで20分間遠心した。沈さを30mlの上記緩衝液で2回洗浄した後、受容体標品として凍結(-80℃)保存した。

【0058】この標品を0.5mg/mlのタンパク濃度になるように反応緩衝液〔50mMトリス・塩酸緩衝液(pH7.4)、0.02%牛血清アルブミン、1mMフェニルメチルスルホニルフルオライド、2ug/mlキモスタチン、40ug/mlパシトラシン、3mM塩化マンガ]に懸濁し、100ul容量を反応に使用した。サンプル、¹²⁵I-BHSP(0.46KBq)をも加え、
0.2mlの反応緩衝液中で25℃、30分反応させた。非特異的結合量は2×10⁻⁶Mに成るようにサブスタンスPを添加して求めた。反応後、セルハーベスター〔290PHD、ケンブリッジ・テクノロジー・インコーポレーション(Cambridge Technology, Inc.)社製、米国〕を用いて、グラスフィルター〔GF/B、ワットマン(Whatman)社製、米国〕上に急速濾過して反応を停止し、250ulの0.02%牛血清アルブミンを含む50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4)で3回洗浄し、
フィルター上に残った放射活性をガンマ・カウンターで測定した。フィルターは使用前に0.1%ポリエチレンイミンに一昼夜浸せき後風乾したものを用いた。薬剤の拮抗活性は上記の条件下で、50%阻害を示すに必要な薬剤濃度(IC₅₀値)としてnMで表示した〔表1〕。
表1は、本実験を1回行った結果を示す。(ラジオ・リガンドとは、¹²⁵IでラベルされたサブスタンスPを示す)

【0059】

〔表1〕

30

40

40

被験化合物
(実施例No.)

IC₅₀ (nM)

1	0.08
2	1.1
3	14
4	2.5
6	1.1
7	0.2
8	0.17
9	1.2
10	33
11	0.2
12	2.8
13	0.08
17	0.31
18	0.36
19	0.94
21	2.5
24	0.2
26	0.05
27	0.18
28	5
29	0.6
30	0.1
31	0.33
32	0.048
33	16
34	2.1
35	0.35
36	0.34
37	0.62
39	0.28
40	1.8
41	1.1
43	1.0
44	0.24
46	26
47	0.2
49	1.3
50	0.4
51	2.1
53	0.15
54	0.4

41

55	0.7
56	0.34
57	3.8
58	0.72
59	0.12

〔表1〕より、本発明の化合物 (I) またはその塩が優れたサブスタンスP受容体拮抗作用を有することがわかる。

モルモット気管でのカプサイシン (capsaicin) 誘発血管透過性亢進反応の抑制活性

【0060】ペントバルビタール (Pentobarbital) 35mg/kgを腹腔内 (i.p.) 投与してモルモット (Hartley 系白色雄性モルモット) (n=6) を麻酔し、被験化合物を静脈内 (i.v.) 投与した。5分後に、カプサイシン (capsaicin) (150μg/kg) とエバンスブルー色素 (Evans' blue dye) (20mg/kg) の混液をi.v. 投与して反応を惹起した。10分後に開胸して大静脈を切断し、その後、肺動脈より生理食塩水 (saline) 50mlを灌流した。気管を摘出した後、湿重量を測定した。そして、アセトン-0.3%硫酸ナトリウム (7:3) 溶液

42

1mlを加えて1晩放置し、気管より Evans' blue を抽出した。抽出液を2800rpmで5分間遠心した後、上清の620nmでの吸光度を測定し、Evans' blueを定量した。血管透過性亢進反応は気管単位重量 (g) あたりの Evans' blue 量 (μg) で表し、各動物での薬物効果は、以下の式に従い抑制率 (%inhibition) を算出して評価した〔表2〕。

〔化40〕

$$\% \text{ inhibition} = \left(1 - \frac{A - B}{C - B} \right) \times 100$$

A : 各被験化合物投与動物のEvans' blue色素量 (μg/g)

B : カプサイシン非投与群のEvans' blue色素量 (μg/g) の平均

C : コントロール群のEvan' blue色素量 (μg/g) の平均

〔結果〕

〔表2〕

被験化合物 (実施例 No)	投与量 (i. v.) mg/kg	抑制率 (%)
1	0.03	76.1**
7	0.1	71.9***
8	0.1	64.9**
13	0.1	76.1***
17	0.1	51.5**
26	0.03	46.2*
27	0.1	74.0***
36	0.03	54.3**
39	0.1	67.9***
41	0.1	46.9*
49	0.1	66.7**
50	0.1	52.2**
53	0.1	59.9***
54	0.1	48.3***
56	0.03	58.1**
57	0.1	51.4**
58	0.1	35.2*
59	0.03	55.0**

*** Dunnett's test: *p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

〔表 2〕より、本発明の化合物 (I) またはその塩が優れたカプサイシン誘発血管透過性亢進反応の抑制作用を有することがわかる。

【0061】

【実施例】本発明は、さらに下記の参考例、実施例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱

しない範囲で変化させてもよい。
参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特記しない場合は TLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行われた。TLC 観察においては、TLC プレートとしてメルク (Merck) 社製の 60 F₂₅₄ を、展開溶媒としてカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法として UV 検出器を採用した。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲルはメルク社製のシリカゲル 60 (70-230 メッシュ) を用いた。室温とあるの

は通常約 10℃ から 35℃ を意味する。抽出液の乾燥には硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムを用いた。

実施例、参考例中の略号は以下を意味する。

NMR: 核磁気共鳴スペクトル

EI-MS: 電子衝撃質量分析スペクトル

SI-MS: 二次電子イオン質量分析スペクトル

DMF: ジメチルホルムアミド, THF: テトラヒドロフラン, DMSO: ジメチルスルホキシド, Hz: ヘルツ, J: カップリング定数, m: マルチプレット, q: クワルテット, t: トリプレット, d: ダブルレット, s: シングレット, b: ブロード, like: 近似

【0062】実施例 1

N-〔3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル〕-5- (4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド
5- (4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-7

45

メチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボン酸(参考例1)(1.50g)のベンゼン(70ml)懸濁液に塩化チオニル(3.0ml)およびDMF(1滴)を加え、2時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物をヘキサンで洗浄後、THF(40ml)に懸濁した。この懸濁液をN-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕メチルアミン(1.80g)およびトリエチルアミン(1.40ml)のTHF(40ml)溶液に加え、加熱還流下、5時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加え、水、炭酸水素ナトリウム水、および水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶(0.80g)として得られた。

融点 211-212℃(酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 2.83(3H, s), 3.67(3H, s), 4.25(1H, d, J=14.4Hz), 4.85(1H, d, J=14.4Hz), 6.99(2H, t-like, J=8Hz), 7.13(1H, m), 7.37(1H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.55(2H, s), 7.85(1H, s), 8.94(1H, dd, J=2.0, 4.0Hz)

元素分析値 C₂₆H₁₈N₃O₂F₇として

計算値 C, 58.11; H, 3.38; N, 7.82

実測値 C, 58.03; H, 3.34; N, 7.72

実施例2、3の化合物は、5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボン酸と、各々対応する置換基を有するアミン類を用いて、実施例1と同様に反応、処理して得られた。

【0063】実施例2

N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミド

融点 210-212℃(メタノール-ジクロロメタン-酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 3.21(3H, s), 4.55(2H, d, J=6.2Hz), 6.98(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.25-7.45(4H, m), 7.76(2H, s), 7.84(1H, s), 8.52(1H, t-like, J=5.8Hz), 8.63(1H, dd, J=2.0, 4.0Hz)

実施例3

5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-N-(2-メトキシベンジル)-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミド

融点 254-256℃(メタノール-ジクロロメタン-酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 3.54(3H, s), 3.77(3H, s), 4.34(2H, d, J=6.0Hz), 6.80(2H, t-like, J=7.6Hz), 6.86-7.00(4H, m), 7.20-7.32(3H, m), 7.37(1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 7.50(1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.77(1H, dd, J=1.6, 4.2Hz)

46

元素分析値 C₂₄H₂₀N₃O₂F₃・1/4H₂Oとして

計算値 C, 68.32; H, 4.90; N, 9.96

実測値 C, 68.31; H, 4.84; N, 10.18

【0064】実施例4

5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-N-(2-メトキシベンジル)-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミド

実施例3で得た化合物(1.20g)、水酸化ナトリウム(60%油状)(150mg)、DMF(50ml)の混合物を室温で30分間攪拌後、ヨウ化メチル(5.0ml)を加え、室温で4時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加えた。この混合物を水洗し、乾燥後、溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶(1.10g)として得られた。

融点 159-150℃(メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 2.74(3H, s), 3.67(3H, s), 3.77(3H, s), 4.38(1H, d, J=14.8Hz), 4.68(1H, d, J=14.8Hz), 6.46(1H, dd, J=1.6, 7.4Hz), 6.78(1H, dt, J₁=1.2Hz, J₂=7.4Hz), 6.82(1H, d, J=8.2Hz), 7.04-7.30(4H, m), 7.42-7.56(2H, m), 7.59(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 8.92(1H, dd, J=1.6, 4.2Hz)

元素分析値 C₂₆H₂₂N₃O₂Fとして

計算値 C, 65.59; H, 5.14; N, 9.74

実測値 C, 69.23; H, 5.12; N, 9.75

【0065】実施例5

N, N-ビス〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミド

5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミド(参考例1-方法2工程3)をDMF中、水酸化ナトリウム存在下、臭化3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルと反応、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 252-254℃(酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 3.67(3H, s), 4.32(1H, d, J=14.6Hz), 4.37(1H, d, J=15.4Hz), 4.67(1H, d, J=15.4Hz), 4.75(1H, d, J=14.6Hz), 7.03-7.28(5H, m), 7.34(2H, s), 7.41-7.67(3H, m), 7.75(2H, s), 7.91(1H, d, J=1.8, 4.2Hz)

元素分析値 C₃₄H₂₀N₅O₂F₁₃として

計算値 C, 54.48; H, 2.69; N, 5.61

実測値 C, 54.67; H, 2.59; N, 5.78

【0066】実施例6

N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-3-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-

47

ージヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリ
ド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミド

実施例 1 の化合物をろ取した後の母液と洗液を合わせ、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチル（1：2）→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール（95：5）〕に付し分離精製した。最初の分画から標題化合物が無色結晶（0.16g）として得られた。

融点 114-115℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR（200MHz, CDCl₃）ppm：2.83(3H, s), 3.65(3H, s), 4.25(1H, d, J=14.4Hz), 4.84(1H, d, J=14.4Hz), 7.01(2H, t-like, J=8.4Hz), 7.12(1H, m), 7.34(1H, m), 7.47(1H, d, J=2.2Hz), 7.55(2H, s), 7.85(1H, s), 8.82(1H, d, J=2.2Hz)

元素分析値 C₂₆H₁₇N₃O₂ClF₇・1/4 isoPr₂O として

計算値 C, 55.29; H, 3.46; N, 7.03

実測値 C, 55.47; H, 3.67; N, 7.05

EI-MS, m/z：571, 573 (M⁺)

次の分画からN-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル〕-5-（4-フルオロフェニル）-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミドが無色結晶（0.30g）として得られた。本化合物の物理化学恒数は実施例 1 で得た化合物のそれと合致した。

【0067】実施例 7

N-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル〕-8-（4-フルオロフェニル）-5, 6-ジヒドロ-N, 6-ジメチル-5-オキソ-7-ピリド〔3, 4-b〕ピラジンカルボキサミド

8-（4-フルオロフェニル）-5, 6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-7-ピリド〔3, 4-b〕ピラジンカルボン酸（参考例 2）（200mg）、THF（10ml）、塩化オキサリル（0.20ml）およびDMF（触媒量）の混合物を室温で30分間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物をTHF（10ml）に溶解した。この溶液をN-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル〕メチルアミン（200mg）およびトリエチルアミン（0.50ml）のTHF（10ml）溶液に加え、室温で1時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加え、水、炭酸水素ナトリウム水、および水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に付すと標題化合物が無色結晶（126mg）として得られた。

融点 220-222℃（酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶）

NMR（200MHz, CDCl₃）ppm：2.81(3H, s), 3.68(3H, s), 4.38(1H, d, J=7.3Hz), 4.75(1H, d, J=7.3Hz), 6.98(2H, t-like, J=8.7Hz), 7.25-7.40(2H, m), 7.59(2H,

48

s), 7.86(1H, s), 8.84(1H, d, J=2.0Hz), 8.86(1H, d, J=2.0Hz)

元素分析値 C₂₅H₁₇N₄O₂F₇として

計算値 C, 55.77; H, 3.18; N, 10.41

実測値 C, 55.81; H, 3.22; N, 10.33

【0068】実施例 8

N-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル〕-4-（4-フルオロフェニル）-1, 2-ジヒドロ-N, 2-ジメチル-1-オキソ-3-ピリド〔3, 4-c〕ピリジンカルボキサミド

4-（4-フルオロフェニル）-1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-3-ピリド〔3, 4-c〕ピリジンカルボン酸（参考例 3）とN-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル〕メチルアミンを用いて、実施例 1 と同様に反応、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 179-181℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR（200MHz, CDCl₃）ppm：2.82(3H, s), 3.60(3H, s), 4.27(1H, d, J=14.6Hz), 4.80(1H, d, J=14.6Hz), 6.95-7.35(5H, m), 7.55(2H, s), 7.85(1H, s), 8.67(1H, d, J=5.8Hz), 9.68(1H, s)

元素分析値 C₂₆H₁₈N₃O₂F₇として

計算値 C, 58.11; H, 3.38; N, 7.82

実測値 C, 57.96; H, 3.44; N, 7.61

【0069】実施例 9

N-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル〕-4-（4-フルオロフェニル）-1, 2-ジヒドロ-N, 2-ジメチル-1-オキソ-3-ピリド〔4, 3-c〕ピリジンカルボキサミド

4-（4-フルオロフェニル）-1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-3-ピリド〔4, 3-c〕ピリジンカルボン酸（参考例 4）とN-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル〕メチルアミンを用いて、実施例 1 と同様に反応、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 136-138℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR（200MHz, CDCl₃）ppm：2.82(3H, s), 3.61(3H, s), 4.31(1H, d, J=14.6Hz), 4.77(1H, d, J=14.6Hz), 6.95-7.37(4H, m), 7.56(2H, s), 7.85(1H, s), 8.25(1H, d, J=5.4Hz), 8.61(1H, s), 8.75(1H, d, J=5.4Hz)

元素分析値 C₂₆H₁₈N₃O₂F₇として

計算値 C, 58.11; H, 3.38; N, 7.82

実測値 C, 58.23; H, 3.53; N, 7.76

【0070】実施例 10

N-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル〕-5, 6-ジヒドロ-N, 6-ジメチル-8-（2-メチルフェニル）-5-オキソ-7-ピリド〔4, 3-b〕ピリジンカルボキサミド

10

20

30

40

50

5, 6-ジヒドロ-6-メチル-8-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-7-ピリド〔4, 3-b〕ピリジンカルボン酸(参考例5)とN-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)メチルアミンを用いて、実施例1と同様に反応、処理すると標題化合物の異性体混合物(A:B=約1:2)が無色結晶として得られた。

融点 183-185℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

EI-MS, m/z: 533 (M⁺)

化合物A〔TLC, SiO₂(酢酸エチル:ヘキサン=1:1); Rf 大〕

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.02(3H, s), 2.74(3H, s), 3.61(3H, s), 4.34(1H, d, J=14.4Hz), 4.66(1H, d, J=14.4Hz), 7.1-7.3(4H, m), 7.43(1H, dd, J=4.6, 8.0Hz), 7.51(2H, s), 7.82(1H, s), 8.74(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 8.89(1H, dd, J=1.8, 4.6Hz)

化合物B〔TLC, SiO₂(酢酸エチル:ヘキサン=1:1); Rf 小〕

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.11(3H, s), 2.99(3H, s), 3.59(3H, s), 4.15(1H, d, J=14.4Hz), 4.91(1H, d, J=14.4Hz), 6.96(2H, m), 7.18(2H, m), 7.42(1H, dd, J=4.6, 8.0Hz), 7.53(2H, s), 7.82(1H, s), 8.74(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 8.86(1H, dd, J=1.8, 4.6Hz)

この混合物(A:B=約1:2)の結晶を180-190℃で30分間加熱するとその混合比率は1:1に変化した(NMR, TLC)。

【0071】実施例11

N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-(クロロ-2-メチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミドおよびその異性体

参考例6で得た化合物とN-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)メチルアミンを用いて、実施例1と同様に反応(アミド化反応)、処理すると標題化合物(化合物A:B=約1:2混合物)が無色結晶として得られた。

化合物A〔TLC, SiO₂(酢酸エチル); Rf 大〕

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.07(3H, s), 3.02(3H, s), 3.65(3H, s), 4.11(1H, d, J=14.4Hz), 4.99(1H, d, J=14.4Hz), 6.89(1H, s-like), 7.12(2H, s-like), 7.28(1H, m), 7.48(1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 7.58(2H, s), 7.82(1H, s), 8.93(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz)

EI-MS, m/z: 567, 569 (M⁺)

化合物B〔TLC, SiO₂(酢酸エチル); Rf 小〕

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.14(3H, s), 2.98(3H, s), 3.64(3H, s), 4.21(1H, d, J=14.6Hz), 4.91(1H, d, J=14.6Hz), 6.88(1H, d-like), 6.99(1H, t-like), 7.26(1H, m), 7.37(1H, d, J=7Hz), 7.47(1H, dd, J=4.2, 8.0Hz), 7.52(2H, s), 7.83(1H, s), 8.94(1H, m)

EI-MS, m/z: 567, 569 (M⁺)

【0072】実施例12

N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-N-メチル-4-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボキサミド

N-メチル-4-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボキサミド(参考例7)(262mg)、水酸化ナトリウム(60%油状)(50mg)、DMF(10ml)の混合物を室温で30分間かきまぜた。0℃に冷却後、臭化3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル(340mg)を加え室温で30分間かきまぜた。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルを抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付すと、標題化合物が油状物(434mg)として得られた。

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.78(2.25H, s), 2.87(0.75H, s), 4.30-4.90(2H, m), 7.30(1H, m), 7.50-7.90(8H, m), 8.18(0.25H, d, J=8.4Hz), 8.21(0.75H, d, J=8.4Hz), 8.58(0.75H, d, J=4.8Hz), 8.77(0.25H, d, J=4.8Hz), 8.92(0.25H, s), 8.96(0.75H, s)

【0073】実施例13

N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-N, 6-ジメチル-7-オキソ-5-チエノ〔2, 3-c〕ピリジンカルボキサミド

4-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-6-メチル-7-オキソ-5-チエノ〔2, 3-c〕ピリジンカルボン酸(参考例8)(202mg)とN-(3, 5-ビス(トリフルオロフェニル)ベンジル)メチルアミンを用いて実施例1と同様に反応(アミド化反応)し、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製すると標題化合物が無色結晶(221mg)として得られた。

融点 196-197℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.73(3H, s), 3.63(3H, s), 4.37(1H, d, J=15Hz), 4.76(1H, d, J=15Hz), 6.85-7.10(2H, m), 6.93(1H, d, J=5.3Hz), 7.20-7.40(2H, m), 7.57(2H, s), 7.68(1H, d, J=5.3Hz), 7.84(1H, s)

元素分析値 C₂₅H₁₇N₂O₂SF₇として

計算値 C, 55.35; H, 3.16; N, 5.16

実測値 C, 55.13; H, 3.29; N, 4.97

【0074】実施例14から23の化合物は、各々の化合物に対応する置換基を有するカルボン酸とベンジルアミン類を用いて、実施例1と実質的に同様に反応(アミド化)、処理して得られた。

実施例14

4-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-N-(2-メトキシベンジル)-6-メチル-7-オキソ-5-チエノ〔2, 3-c〕ピリジンカルボキサミド

51

融点 266-268℃ (THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 3.60(3H, s), 3.71(3H, s), 4.32(2H, d, J=6.0Hz), 6.45(1H, bt), 6.69-7.05(6H, m), 7.18-7.30(3H, m), 7.60(1H, d, J=5.2Hz)

【0075】実施例15

4-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-N-(2-メトキシベンジル)-N,6-ジメチル-7-オキソ-5-チエノ〔2,3-c〕ピリジンカルボキサミド

融点 140℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.66(3H, s), 3.64(3H, s), 3.76(3H, s), 4.42(1H, d, J=15Hz), 4.65(1H, d, J=15Hz), 6.53(1H, d, J=7.6Hz), 6.70-6.85(2H, m), 6.94(1H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.50(5H, m), 7.66(1H, d, J=5.2Hz)

実施例16

N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-6-メチル-7-オキソ-5-チエノ〔2,3-c〕ピリジンカルボキサミド

融点 154℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 3.34(3H, s), 4.47(2H, d, J=5.8Hz), 6.82(1H, d, J=5.2Hz), 6.92(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.25-7.35(2H, m), 7.56(1H, d, J=5.2Hz), 7.57(1H, m), 7.61(2H, s), 7.82(1H, s)

【0076】実施例17

N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-N,5-ジメチル-4-オキソ-6-チエノ〔3,2-c〕ピリジンカルボキサミド

融点 188-189℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.75(3H, s), 3.61(3H, s), 4.38(1H, d, J=15Hz), 4.75(1H, d, J=15Hz), 6.99(2H, t-like, J=8.4Hz), 7.34(1H, d, J=5.6Hz), 7.35-7.46(2H, m), 7.56(2H, s), 7.73(1H, d, J=5.6Hz), 7.84(1H, s)

実施例18

N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-7-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-N,5-ジメチル-4-オキソ-6-チエノ〔3,4-c〕ピリジンカルボキサミド

融点 130-132℃ (エチルエーテル-ヘキサンから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.78(3H, s), 3.50(3H, s), 4.37(1H, d, J=15Hz), 4.71(1H, d, J=15Hz), 6.90-7.15(2H, m), 7.08(1H, d, J=3.3Hz), 7.30-7.45(2H,

52

m), 7.55(2H, s), 7.82(1H, s), 8.44(1H, d, J=3.3Hz)

【0077】実施例19

N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-8-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-N,6-ジメチル-5-オキソ-7-ピリド〔4,3-b〕ピリジンカルボキサミド

融点 149-150℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.78(3H, s), 3.61(3H, s), 4.41(1H, d, J=14.6Hz), 4.66(1H, d, J=14.6Hz), 6.97(2H, t-like), 7.33(2H, m), 7.45(1H, dd, J=4.2, 8.0Hz), 7.59(2H, s), 7.85(1H, s), 8.75(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.89(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz)

実施例20

N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-5,6-ジヒドロ-8-(2-メチルフェニル)-6-メチル-5-オキソ-7-ピリド〔4,3-b〕ピリジンカルボキサミド

融点 192-193℃ (THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 3.64(3H, s), 4.25(1H, dd, J=5.8, 14.4Hz), 4.39(1H, dd, J=6.2, 14.4Hz), 6.05(1H, b), 6.95-7.20(4H, m), 7.78(1H, dd, J=4.6, 8.2Hz), 7.57(2H, s), 7.80(1H, s), 8.67(1H, d, J=8.2Hz), 8.84(1H, m)

【0078】実施例21

N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-N,2-ジメチル-1-オキソ-4-(2-チエニル)-3-イソキノリンカルボキサミド

融点 142-143℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.86(3H, s), 3.60(3H, s), 4.25(1H, d, J=14.2Hz), 4.99(1H, d, J=14.2Hz), 6.97(2H, m), 7.04(1H, m), 7.20-7.45(3H, m), 7.50-7.67(3H, m), 7.82(1H, s), 8.49(1H, m)

実施例22

1,2-ジヒドロ-N-(2-メトキシベンジル)-2-メチル-1-オキソ-4-(2-チエニル)-3-イソキノリンカルボキサミド

融点 237-238℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 3.59(3H, s), 3.80(3H, s), 4.34(2H, d, J=6.0Hz), 6.39(1H, b), 6.75-6.92(3H, m), 6.95-7.05(2H, m), 7.18-7.31(2H, m), 7.37-7.62(3H, m), 8.43(1H, m)

【0079】実施例23

1,2-ジヒドロ-N-(2-メトキシベンジル)-N,2-ジメチル-1-オキソ-4-(2-チエニル)-3-イソキノリンカルボキサミド

融点 173-174℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.79(3H, s), 3.60(3H, s), 3.80(3H, s), 4.50(1H, d, J=15.0Hz), 4.68(1H, d, J=15.0Hz), 6.50(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 6.74-6.87(2H, m), 7.09-7.24(3H, m), 7.38-7.66(4H, m), 8.48(1H, m)

実施例24と25の化合物は、各々の化合物に対応する置換基を有するN-メチルカルボキサミド誘導体と臭化3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルを用いて、実施例12と同様に反応(アルキル化)、処理して得られた。

実施例24

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-チエノ[2, 3-b]ピリジンカルボキサミド

融点 193-194℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.58(2.4H, s), 2.86(0.6H, s), 4.20-5.10(2H, m), 7.00-7.30(3H, m), 7.38-7.49(2H, m), 7.55-7.65(3H, m), 7.76(0.2H, s), 7.83(0.8H, s), 8.61(0.8H, s), 8.62(0.2H, s)

【0080】実施例25

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2-ジヒドロ-N, 1-ジメチル-2-オキソ-4-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボキサミド

融点 122-124℃ (エチルエーテル-ヘキサンから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.74(0.75H, s), 2.91(2.25H, s), 3.81(0.75H, s), 3.84(2.25H, s), 4.30(0.75H, d, J=15Hz), 4.51(0.25H, d, J=16Hz), 4.66(0.25H, d, J=16Hz), 5.03(0.75H, d, J=15Hz), 7.15-7.95(10H, m), 8.58(0.75H, m), 8.72(0.25H, m)

【0081】実施例26

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-N, 6-ジメチル-8-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-7-ピリド[4, 3-b]ピリジンカルボキサミド

実施例10で得た化合物(約1:2異性体混合物)(200mg)をメタノール(20ml)に溶解し、10%パラジウム-炭素(50%含水)(100mg)を加えて、水素雰囲気下、室温で8時間かきまぜた。触媒をろ去し、ろ液は溶媒を留去すると標題化合物[異性体(A:B=約1:2)混合物]が無色結晶(125mg)として得られた。各異性体のNMR(200MHz, CDCl₃)シグナル(ppm)を記す。

異性体A [TLC, SiO₂ (酢酸エチル:メタノール=10:1); Rf 大]

1.85(2H, m), 2.15(3H, s), 2.62(2H, m), 2.72(3H, s), 3.14(2H, m), 3.43(3H, s), 3.80(1H, m), 4.13(1H, d, J=15Hz), 4.82(1H, d, J=15Hz), 6.80-7.00(2H, m), 7.03-7.53

(4H, m), 7.76(1H, s)

異性体B [TLC, SiO₂ (酢酸エチル:メタノール=10:1); Rf 小]

1.85(2H, m), 2.19(3H, s), 2.62(2H, m), 2.92(3H, s), 3.14(2H, m), 3.42(3H, s), 3.64(1H, m), 4.03(1H, d, J=15Hz), 4.93(1H, d, J=15Hz), 6.80-7.00(2H, m), 7.03-7.53(4H, m), 7.76(1H, s)

【0082】実施例27

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-N, 6-ジメチル-5-オキソ-7-ピリド[4, 3-b]ピリジンカルボキサミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-N, 6-ジメチル-5-オキソ-7-ピリド[4, 3-b]ピリジンカルボキサミド(実施例19)(50mg)をメタノール(8ml)に溶解し、10%パラジウム-炭素(50%含水)(40mg)を加えて、水素雰囲気下、室温で3時間かきまぜた。触媒をろ去し、ろ液は溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶(35mg)として得られた。

融点 226-228℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 1.86(2H, m), 2.64(2H, m), 2.78(3H, s), 3.17(2H, m), 3.42(3H, s), 3.82(1H, b), 4.16(1H, d, J=14.2Hz), 4.79(1H, d, J=14.2Hz), 6.9-7.3(4H, m), 7.49(2H, s), 7.80(1H, s)

【0083】実施例28

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-N, 1, 6-トリメチル-5-オキソ-7-ピリド[4, 3-b]ピリジンカルボキサミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-N, 6-ジメチル-5-オキソ-7-ピリド[4, 3-b]ピリジンカルボキサミド(実施例27)(68mg)をTHF(3ml)に溶解し、水素化ナトリウム(60%油状)(6mg)およびヨードメタン(1.5ml)を加えて、室温で15時間かきまぜた。反応混合物に酢酸エチルを加え、水洗、乾燥後、溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶(39mg)として得られた。

融点 230-232℃ (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 1.81(2H, m), 2.16(3H, s), 2.58(3H, s), 2.62(2H, m), 3.01(2H, m), 3.44(3H, s), 4.32(1H, d, J=14.4Hz), 4.57(1H, d, J=14.4Hz), 6.8-7.3(4H, m), 7.54(2H, s), 7.82(1H, s)

【0084】実施例29

55

6-[N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-N-メチルアミノカルボニル]-5-(4-フルオロフェニル)-7,8-ジヒドロ-1,7-ジメチル-8-オキソピリド〔3,4-b〕ピリジニウム ヨーダイド

N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-7,8-ジヒドロ-N,7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド〔3,4-b〕ピリジンカルボキサミド(実施例1)(175mg)、ヨードメタン(3ml)およびジオキサン(3ml)の混合物を16時間加熱還流した。溶媒を留去すると標題化合物が黄色結晶(200mg)として得られた。

融点 184-185℃(分解)(ジオキサノン酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 3.10(3H, s), 3.61(3H, s), 4.20(1H, d, J=14.2Hz), 4.81(1H, d, J=14.2Hz), 4.99(3H, s), 6.97(2H, m), 7.29(1H, m), 7.52(1H, m), 7.55(2H, s), 7.84(1H, s), 8.07(2H, m), 9.27(1H, d, J=4.4Hz)

【0085】実施例30

N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4,7,8-ヘキサヒドロ-N,1,7-トリメチル-8-オキソ-6-ピリド〔3,4-b〕ピリジンカルボキサミド

実施例29で得た化合物(310mg)のメタノール(15ml)溶液に室温、攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム(50mg)を少量ずつ加えた。この混合物を15分間室温でかきまぜた後、濃縮した。濃縮液に酢酸エチルを加え、水洗、乾燥後溶媒を留去すると、N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-1,2,7,8-テトラヒドロ-N,1,7-トリメチル-8-オキソ-6-ピリド〔3,4-b〕ピリジンカルボキサミドが淡黄色油状物として得られた〔NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 2.70(3H, s), 3.16(3H, s), 3.49(3H, s), 3.49(1H, m), 3.88(1H, m), 4.29(1H, d, J=14.6Hz), 4.66(1H, d, J=14.6Hz), 5.62(1H, m), 5.77(1H, d, J=13Hz), 6.84-7.26(4H, m), 7.53(2H, s), 7.81(1H, s)]。本油状物をメタノール(15ml)に溶解し、10%パラジウム-炭素(50%含水)(200mg)を加えて、水素雰囲気下、室温で18時間かきまぜた。触媒をろ去し、ろ液は溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1)に付して分離、精製すると標題化合物が無色結晶(125mg)として得られた。

融点 155-157℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 1.68(2H, m), 1.74-2.32(2H, m), 2.66(3H, s), 3.04(3H, s), 3.05(2H, m),

56

3.48(3H, s), 4.21(1H, d, J=14.4Hz), 4.72(1H, d, J=14.4Hz), 6.83-7.27(4H, m), 7.51(2H, s), 7.81(1H, s)

【0086】実施例31

3-[N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-N-メチルアミノカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2,7-ジメチル-1-オキソピリド〔3,4-c〕ピリジニウム ヨーダイド

N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロ-N,2-ジメチル-1-オキソ-3-ピリド〔3,4-c〕ピリジンカルボキサミド(実施例8)(240mg)、ヨードメタン(4ml)およびジオキサン(4ml)の混合物を1.5時間加熱還流した。溶媒を留去すると標題化合物が黄色結晶(303mg)として得られた。

融点 155-158℃(分解)(ジオキサノンエチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 2.98(3H, s), 3.61(3H, s), 4.24(1H, d, J=14.2Hz), 4.68(3H, s), 4.78(1H, d, J=14.2Hz), 6.9-7.6(5H, m), 7.54(2H, s), 7.85(1H, s), 8.82(1H, d, J=7Hz), 9.72(1H, s)

【0087】実施例32

N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-N,2,7-トリメチル-1-オキソ-3-ピリド〔3,4-c〕ピリジンカルボキサミド

3-[N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-N-メチルアミノカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2,7-ジメチル-1-オキソピリド〔3,4-c〕ピリジニウム ヨーダイド(実施例31)(300mg)を用いて、実施例30と同様に反応(還元)、処理すると標題化合物が無色結晶(125mg)として得られた。

融点 156-157℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

〔NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 1.93-2.73(4H, m), 2.48(3H, s), 2.75(3H, s), 3.24(1H, d, J=17Hz), 3.75(1H, d, J=17Hz), 4.18(1H, d, J=14.3Hz), 4.77(1H, d, J=14.3Hz), 6.84-7.25(4H, m), 7.50(2H, s), 7.81(1H, s)]

【0088】実施例33

3-[N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-N-メチルアミノカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1-オキソピリド〔4,3-c〕ピリジニウム ヨーダイド

N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロ-N,2-ジメチル-1-オキソ-3-ピリド〔4,3-c〕ピリジンカルボキサミド(実施例9)(90mg)、

57

ヨードメタン (1.5 ml) およびジオキサン (1.5 ml) の混合物を3時間加熱還流した。溶媒を留去すると標題化合物が黄色結晶 (105 mg) として得られた。

融点 260-262℃ (ジオキサン-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) ppm: 2.75(3H, s), 3.46(3H, s), 4.04(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.34(3H, s), 4.69(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6.7-7.2(3H, m), 7.42(2H, s), 7.65(1H, s), 7.8(1H, m), 8.60(1H, s), 8.63(2H, s)

【0089】実施例34

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-N, 2, 6-トリメチル-1-オキソ-3-ピリド[4, 3-c]ピリジンカルボキサミド

3-[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-メチルアミノカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-1-オキソピリド[4, 3-c]ピリジニウム ヨーダイド (実施例33) (600 mg) を用いて、実施例30と同様に反応 (還元)、処理すると標題化合物が無色結晶 (300 mg) として得られた。

融点 156-158℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm: 2.97(3H, s), 2.58-2.78(5H, m), 2.78(3H, s), 3.06(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.50(3H, s), 4.17(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.79(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 6.86-7.25(4H, m), 7.50(2H, s), 7.82(1H, s)

【0090】実施例35

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 7, 8-テトラヒドロ-N, 1, 7-トリメチル-2, 8-ジオキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

6-[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-メチルアミノカルボニル]-5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-1, 7-ジメチル-8-オキソピリド[3, 4-b]ピリジニウム ヨーダイド (実施例29) (100 mg) THF (3 ml)、フェリシアン化カリウム (500 mg) および1N-NaOH (3 ml) の混合物で15時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加え、水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付して分離、精製すると標題化合物が無色結晶 (35 mg) として得られた。

融点 210-212℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm: 2.79(3H, s), 3.55(3H, s), 4.17(3H, s), 4.23(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.78(1H, d, $J=14.6$), 6.78(1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 6.92-7.32(4H, m), 7.08(1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 7.53(2H, s), 7.83(1H, s)

58

【0091】実施例36から47の化合物は、各々の化合物に対応する置換基を有するカルボン酸類とベンジルアミン類を用いて実施例1と実質的に同様に反応 (アミド化)、処理して得られた。

実施例36

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

10 融点 191-192℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm: 2.79(3H, s), 3.67(3H, s), 4.24(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.82(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 7.05-7.63(9H, m), 7.81(1H, s), 8.93(1H, m)

実施例37

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2-ジヒドロ-N, 2-ジメチル-1-オキソ-4-フェニル-3-ピリド[3, 4-c]ピリジンカルボキサミド

20 融点 192-194℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm: 2.78(3H, s), 3.60(3H, s), 4.26(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.77(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.15-7.34(5H, m), 7.49(2H, s), 7.81(1H, s), 8.66(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.69(1H, s)

【0092】実施例38

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6-ジヒドロ-N, 6-ジメチル-5-オキソ-8-フェニル-7-ピリド[4, 3-b]ピリジンカルボキサミド

30 融点 127-128℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm: 2.74(3H, s), 3.62(3H, s), 4.37(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.64(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 7.20-7.40(5H, m), 7.44(1H, dd, $J=4.6, 8.2\text{Hz}$), 7.53(2H, s), 7.81(1H, s), 8.76(1H, dd, $J=2.0, 8.2\text{Hz}$), 8.90(1H, dd, $J=2.0, 4.6\text{Hz}$)

実施例39

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-N, 1, 6-トリメチル-7-オキソ-5-ピロロ[2, 3-c]ピリジンカルボキサミド

融点 160-161℃ (エチルエーテル-ヘキサンから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm: 2.66(3H, s), 3.57(3H, s), 4.21(3H, s), 4.45(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.67(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 6.05(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.96(2H, t-like, 8.4Hz), 7.00(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.31-7.42(2H, m), 7.58(2H, s), 7.82(1H, s)

50 実施例40

59

N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-7-(4-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-N, 5-ジメチル-4-オキソ-6-チアゾロ〔5, 4-c〕ピリジンカルボキサミド

融点 189-190℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.73(3H, s), 3.66(3H, s), 4.47(1H, d, J=14.6Hz), 4.70(1H, d, J=14.6Hz), 7.00(2H, t-like, J=8.4Hz), 7.37-7.47(2H, m), 7.60(2H, s), 7.86(1H, s), 9.12(1H, s)

【0093】実施例 41

N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-7-(4-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-N, 5-ジメチル-4-オキソ-6-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジンカルボキサミド

融点 207-210℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.76(3H, s), 3.67(3H, s), 4.36(1H, d, J=14.7Hz), 4.82(1H, d, J=14.7Hz), 7.00(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.33-7.43(2H, m), 7.56(2H, s), 7.84(1H, s), 8.87(1H, s)

実施例 42

N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-4, 5-ジヒドロ-N, 5-ジメチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ〔5, 4-c〕ピリジンカルボキサミド

融点 175-176℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.69(3H, s), 3.67(3H, s), 4.44(1H, d, J=14.6Hz), 4.66(1H, d, J=14.6Hz), 7.25-7.36(3H, m), 7.38-7.48(2H, m), 7.56(2H, s), 7.82(1H, s), 9.12(1H, s)

実施例 43

N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-4, 5-ジヒドロ-N, 5-ジメチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジンカルボキサミド

融点 220-221℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.72(3H, s), 3.68(3H, s), 4.35(1H, d, J=14.6Hz), 4.78(1H, d, J=14.6Hz), 7.25-7.45(5H, m), 7.53(2H, s), 7.81(1H, s), 8.86(1H, s)

【0094】実施例 44

N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-6, 7-ジヒドロ-N, 6-ジメチル-7-オキソ-4-フェニル-5-チエノ〔2, 3-c〕ピリジンカルボキサミド

融点 194-196℃ (酢酸エチルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.69(3H, s), 3.

60

64(3H, s), 4.36(1H, d, J=14.6Hz), 4.72(1H, d, J=14.6Hz), 6.98(1H, d, J=5.4Hz), 7.3(5H, m), 7.53(2H, s), 7.67(1H, d, J=5.4Hz), 7.81(1H, s)

実施例 45

6, 7-ジヒドロ-N-(2-メトキシベンジル)-6-メチル-7-オキソ-4-フェニル-5-チエノ〔2, 3-c〕ピリジンカルボキサミド

融点 247-249℃ (酢酸エチル-THFから再結晶)

10 NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 3.64(3H, s), 3.70(3H, s), 4.29(2H, d, J=6.4Hz), 6.23(1H, b), 6.7-6.9(4H, m), 6.96(1H, d, J=5.6Hz), 7.2-7.3(5H, m), 7.60(1H, d, J=5.6Hz)

実施例 46

6, 7-ジヒドロ-N-(2-メトキシベンジル)-N, 6-ジメチル-7-オキソ-4-フェニル-5-チエノ〔2, 3-c〕ピリジンカルボキサミド

融点 154.6-155.4℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

20 NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.63(3H, s), 3.65(3H, s), 3.76(3H, s), 4.48(1H, d, J=15.0Hz), 4.60(1H, d, J=15.0Hz), 6.38(1H, d, J=6.6Hz), 6.71(1H, t, J=7.6Hz), 6.80(1H, d, J=8.0Hz), 6.99(1H, d, J=5.2Hz), 7.20(1H, t, J=7.0Hz), 7.43(5H, m), 7.65(1H, d, J=5.2Hz)

【0095】実施例 47

N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-6, 7-ジヒドロ-N, 6-ジメチル-4-(2-メチルフェニル)-7-オキソ-5-チエノ〔2, 3-c〕ピリジンカルボキサミド

30 無色油状物

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.08(3H×2/5, s), 2.13(3H×3/5, s), 2.74(3H×2/5, s), 2.94(3H×3/5, s), 3.62(3H×3/5, s), 3.64(3H×2/5, s), 4.12(1H×3/5, d, J=14.6Hz), 4.29(1H×2/5, d, J=14.4Hz), 4.78(1H×2/5, d, J=14.4Hz), 4.98(1H×3/5, d, J=14.6Hz), 6.63(1H×3/5, d, J=5.2Hz), 6.72(1H×2/5, d, J=5.2Hz), 6.96(1H, m), 7.0(2H, m), 7.2(2H, m), 7.5(1H, m), 7.63(1H, m), 7.81(1H, m)

実施例 48

40 6-{N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-N-メチルアミノカルボニル}-7, 8-ジヒドロ-1, 7-ジメチル-8-オキソ-5-フェニルピリド〔3, 4-b〕ピリジニウム ヨーダイド

実施例 36 で得た化合物とヨードメタンを用いて、実施例 29 と同様に反応、処理すると標題化合物が黄色結晶として得られた。

融点 173-175℃ (分解) (ジオキサン-酢酸エチルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 3.04(3H, s), 3.62(3H, s), 4.19(1H, d, J=14Hz), 4.79(1H, d, J=14Hz), 5.

61

01(3H, s), 7.3-7.5(7H, m), 7.80(1H, s), 8.0-8.1(2H, m), 9.32(1H, bs)

【0096】実施例49

N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-1, 2, 3, 4, 7, 8-ヘキサヒドロ-5-フェニル-N, 1, 7-トリメチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

実施例47で得た化合物を用いて、実施例30と同様に反応(還元), 処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 135-137℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 1.69(2H, m), 1.87-2.38(2H, m), 2.73(3H, s), 3.04(3H, s), 3.08(2H, m), 3.49(3H, s), 4.19(1H, d, J=14.4Hz), 4.70(1H, d, J=14.4Hz), 7.03-7.38(5H, m), 7.46(2H, s), 7.77(1H, s)

実施例50

N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-N, 2, 7-トリメチル-1-オキソ-4-フェニル-3-ピリド[3, 4-c]ピリジンカルボキサミド

実施例37で得た化合物を用いて、実施例31(メチル化)および実施例32(還元)と同様な方法により反応, 処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 138-140℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 1.98-2.70(4H, m), 2.47(3H, s), 2.71(3H, s), 3.24(1H, d, J=17Hz), 3.51(3H, s), 3.75(1H, d, J=17Hz), 4.16(1H, d, J=14.5Hz), 4.74(1H, d, J=14.5Hz), 7.03-7.32(5H, m), 7.44(2H, s), 7.77(1H, s)

【0097】実施例51

N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-N, 6-ジメチル-5-オキソ-8-フェニル-7-ピリド[4, 3-b]ピリジンカルボキサミド

実施例38で得た化合物を用いて、実施例27と同様に反応(還元), 処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 229-231℃(メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 1.86(2H, m), 2.64(2H, t-like, J=6.2Hz), 2.74(3H, s), 3.17(2H, m), 3.43(3H, s), 3.92(1H, b), 4.14(1H, d, J=14.6Hz), 4.77(1H, d, J=14.6Hz), 7.13(1H, m), 7.26(4H, m), 7.44(2H, s), 7.77(1H, s)

実施例52

N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-N, 1, 6-トリメチル-5-オキソ-8-フェニル-7-ピリド

62

[4, 3-b]ピリジンカルボキサミド

実施例51で得た化合物を用いて、実施例28と同様に反応(メチル化), 処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 233-235℃(メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 1.82(2H, m), 2.18(3H, s), 2.53(3H, s), 2.63(2H, m), 3.03(2H, m), 3.45(3H, s), 4.30(1H, d, J=14.6Hz), 4.56(1H, d, J=14.6Hz), 7.18(4H, s), 7.35(1H, m), 7.50(2H, s), 7.80(1H, s)

【0098】実施例53

N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-N, 2-ジメチル-1-オキソ-3-ピリド[3, 4-c]ピリジンカルボキサミド

実施例8で得た化合物(270mg)の酢酸(15ml)溶液に5%白金-炭素(270mg)を加えて、水素雰囲気下、室温で6時間かきまぜた。触媒をろ別し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄した。乾燥後、溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶(170mg)として得られた。

融点 178-180℃(酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 1.92(1H, d-like, J=17Hz), 2.3-2.5(1H, m), 2.7-2.9(1H, m), 2.77(3H, s), 3.0-3.1(1H, m), 3.50(3H, s), 3.81(1H, d, J=18Hz), 3.98(1H, d, J=18Hz), 4.19(1H, d, J=14.4Hz), 4.77(1H, d, J=14.4Hz), 6.8-7.2(4H, m), 7.50(2H, s), 7.81(1H, s)

【0099】実施例54

N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-N, 2-ジメチル-1-オキソ-4-フェニル-3-ピリド[3, 4-c]ピリジンカルボキサミド

実施例37で得た化合物を用いて、実施例53と同様に還元反応に付し、処理すると標題化合物が無色結晶(塩酸塩として単離)として得られた。

融点 255-257℃(分解)(エタノールから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 2.2-2.7(1H, m), 2.73(3H, s), 2.9-3.1(2H, m), 3.50(3H, s), 3.5(1H, m), 4.05(1H, d, J=18Hz), 4.19(1H, d, J=14.5Hz), 4.36(1H, d, J=18Hz), 4.71(1H, d, J=14.5Hz), 7.06-7.30(5H, m), 7.45(2H, s), 7.79(1H, s), 10.3(2H, b)

実施例55

N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-1, 2, 3, 4, 7, 8-ヘキサヒドロ-5-フェニル-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

実施例36で得た化合物を用いて、実施例53と同様に

63

還元反応に付し、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 155-156℃ (エチルエーテル-ヘキサンから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 1.59-2.10(3H, m), 2.28-2.49(1H, m), 2.67(3H, s), 3.2-3.5(2H, m), 3.56(3H, s), 4.25(1H, d, J=14.6Hz), 4.62(1H, d, J=14.6Hz), 7.10(1H, m), 7.22(4H, m), 7.48(2H, s), 7.77(1H, s)

【0100】実施例 56

N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミド

参考例 25 で得た化合物を用いて、実施例 1 と同様に反応、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。この化合物を表 1 および 2 に関する生物活性試験に供した。

融点 197-199℃ (アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.33(3H, s), 2.80(3H, s), 3.66(3H, s), 4.27(1H, d, J=14.5Hz), 4.79(1H, d, J=14.5Hz), 7.01-7.28(4H, m), 7.46(1H, dd, J=8, 4Hz), 7.57(2H, s), 7.60(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.81(1H, s), 8.91(1H, dd, J=4, 2Hz)

母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸メチル:ジクロロメタン=4:1)に付し、上記化合物のアミド回転異性体を無色結晶として得た。

融点 164-166℃

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.46(3H, s), 2.73(3H, s), 3.69(3H, s), 4.21(1H, d, J=16Hz), 4.58(1H, d, J=16Hz), 7.03-7.80(9H, m), 8.92(1H, dd, J=4.4, 1.6Hz)

実施例 57

N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-7, 8-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミド

参考例 26 で得た化合物を用いて、実施例 1 と同様に反応、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 195-197℃ (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.80(3H, s), 3.66(3H, s), 3.82(3H, s), 4.42(1H, d, J=14.4Hz), 4.71(1H, d, J=14.4Hz), 6.8-7.6(6H, m), 7.57(2H, s), 7.81(1H, s), 8.9(1H, m)

【0101】実施例 58

N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-1, 2-ジヒドロ-N, 2-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-1-オキソ-3-ピリド〔3, 4-c〕ピリジンカルボキサミド

参考例 27 で得た化合物を用いて、実施例 1 と同様に反

64

応、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 166-168℃ (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.33(3H, s), 2.80(3H, s), 3.60(3H, s), 4.32(1H, d, J=14.4Hz), 4.75(1H, d, J=14.4Hz), 7.00-7.30(5H, m), 7.57(2H, s), 7.82(1H, s), 8.65(1H, bd), 9.69(1H, s)

実施例 59

N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-N, 2, 7-トリメチル-4-(4-メチルフェニル)-1-オキソ-3-ピリド〔3, 4-c〕ピリジンカルボキサミド
実施例 58 で得た化合物を用いて、実施例 31 (N-メチル化) および実施例 32 (還元) と同様に反応、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 126-128℃ (エチルエーテル-ヘキサンから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 1.90-2.80(4H, m), 2.27(3H, s), 2.47(3H, s), 2.73(3H, s), 3.23(1H, d, J=17Hz), 3.50(3H, s), 3.74(1H, d, J=17Hz), 4.23(1H, d, J=15Hz), 4.71(1H, d, J=15Hz), 6.90-7.30(4H, m), 7.52(2H, s), 7.78(1H, s)

実施例 60

N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(3-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミド

参考例 28 で得た化合物を用いて、実施例 1 と同様に反応、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 178-180℃ (アセトン-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.26(3HX1/2, s), 2.33(3HX1/2, s), 2.78(3HX1/2, s), 2.81(3HX1/2, s), 3.65(3HX1/2, s), 3.67(3HX1/2, s), 4.23(1HX1/2, d, J=14.6Hz), 4.37(1HX1/2, d, J=14.6Hz), 4.70(1HX1/2, d, J=14.6Hz), 4.82(1HX1/2, d, J=14.6Hz), 6.94(1H, bs), 7.1-7.2(3H, m), 7.4-7.5(3H, m), 7.56-7.64(1H, m), 7.80(1H, s), 8.91(1H, dd, J=4, 2Hz)

【0102】実施例 61 から 72 の化合物は、各々の化合物に対応する置換基を有するカルボン酸類とベンジリアミン類を用いて、実施例 1 と実質的に同様に反応させ(アミド化)、そして反応混合物を実施例 1 と実質的に同様に処理することによって得た。

実施例 61

N-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミド

異性体(アミド回転異性体) A [TLC, SiO₂(酢酸エチル:酢酸:水=8:1:1); Rf, 小]

融点 213-215℃ (酢酸エチルから再結晶)

65

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.70(3H, s), 3.68(3H, s), 4.00(1H, d, J=15Hz), 5.00(1H, d, J=15Hz), 6.72(2H, m), 7.05-7.57(9H, m), 8.92(1H, dd, J=2, 4Hz)

異性体 (アミド回転異性体) B [TLC, SiO₂ (酢酸エチル: 酢酸: 水=8:1:1); Rf, 大] (第2結晶として得られた)

融点 213-215℃ (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶) (異性体Aを20%含む)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.75(3H, s), 3.64(3H, s), 3.89(1H, d, J=15Hz), 4.48(1H, d, J=15Hz), 6.82(2H, m), 7.10-7.72(9H, m), 8.93(1H, dd, J=2, 4Hz)

【0103】実施例62

N-(3, 5-ジメチルベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

融点 178-180℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.25(6H, s), 2.68(3H, s), 3.67(3H, s), 4.07(1H, d, J=14Hz), 4.74(1H, d, J=14Hz), 6.51(2H, s), 6.90(1H, s), 7.05-7.59(6H, m), 8.91(1H, m)

実施例63

N-(2-クロロベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

融点 243-245℃ (メタノール-アセトンから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.79(3H, s), 3.70(3H, s), 4.33(1H, d, J=15Hz), 5.02(1H, d, J=15Hz), 6.28(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.0-7.6(9H, m), 8.93(1H, m)

実施例64

N-(3, 5-ジメチルベンジル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

融点 140-141℃ (アセトン-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.24(6H, s), 2.43(3H, s), 2.67(3H, s), 3.66(3H, s), 4.22(1H, d, J=14Hz), 4.57(1H, d, J=14Hz), 6.55(2H, s), 6.89(1H, s), 7.05-7.65(6H, m), 8.90(1H, m)

実施例65

N-(2-クロロベンジル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

融点 233-235℃ (アセトン-メタノールから再

66

結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.49(3H, s), 2.78(3H, s), 3.70(3H, s), 4.33(1H, d, J=15Hz), 5.02(1H, d, J=15Hz), 6.18(1H, d, J=8Hz), 6.89-7.65(9H, m), 8.91(1H, m)

【0104】実施例66

7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

融点 220-222℃ (メタノールから再結晶)

実施例67

7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

融点 134-135℃ (メタノール-イソプロピルエーテルから再結晶)

実施例68

7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

融点 207-209℃ (メタノール-イソプロピルエーテルから再結晶)

実施例69

N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

融点 198-199℃ (アセトン-メタノールから再結晶)

実施例70

N-(2, 6-ジフルオロベンジル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

融点 242-243℃ (アセトンから再結晶)

【0105】実施例71

N-(3, 5-ジフルオロベンジル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

融点 210-212℃ (アセトン-エチルエーテルから再結晶)

実施例72

N-(3, 5-ジクロロベンジル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

67

融点 162-163℃ (アセトン-エチルエーテルから再結晶)

実施例73

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-[4-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-メチルカルバモイルフェニル]-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

参考例29で得られた化合物とN-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]メチルアミンを用い、実施例1と実質的に同様に反応、処理して標題化合物を無色結晶として得た。

融点 190-191℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.78(3H, s), 3.02(3H, s), 3.62(3H, s), 4.05-4.35(1H, m), 4.70-5.00(3H, m), 7.30-7.90(12H, m), 8.95(1H, dd, J=4.2, 1.6 Hz)

【0106】実施例74

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-カルボキシフェニル)-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

実施例73で得られた化合物(0.37g)、濃塩酸(12ml)および酢酸(12ml)の混合物を還流下6時間撹拌した。溶媒を留去し、残留物を1N-NaOHに溶解した。この溶液をエチルエーテル-THFで洗浄した。水層に濃塩酸を加えてpH2-3に調整し、それを酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去し、標題化合物の無色結晶(121mg)を得た。

融点 301-302℃ (THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃+DMSO-d₆) ppm: 2.80(3H, s), 3.67(3H, s), 4.44(1H, d, J=14.5), 4.58(1H, d, J=14.5Hz), 7.27(1H, m), 7.40-7.60(3H, m), 7.59(2H, s), 7.82(1H, s), 8.03(2H, t-like, J=7.9Hz), 8.94(1H, dd, J=4.2, 1.8Hz)

【0107】実施例75

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7, 8-ジヒドロ-5-(4-メトキシカルボニルフェニル)-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

実施例74で得られた化合物(50mg)とTHF(15ml)の混合物にジアゾメタン(過剰)のエチルエーテル溶液を加えた。混合物を室温で30分撹拌した後、溶液を減圧乾固し、標題化合物の無色結晶(25mg)を得た。

融点 123-125℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

68

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.81(3H, s), 3.67(3H, s), 3.97(3H, s), 4.28(1H, d, J=14Hz), 4.75(1H, d, J=14Hz), 7.25(1H, m), 7.40-7.60(3H, m), 7.55(2H, s), 7.79(1H, s), 7.85-8.02(2H, m), 8.94(1H, dd, J=4.0, 1.8Hz)

【0108】実施例76

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

参考例30で得られた化合物とN-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]メチルアミンを用いて、実施例1と実質的に同様の反応(アミド化)、処理すると標題化合物が淡黄色油状物として得られた。

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 0.8-2.6(1H, m), 2.97(3H, s), 3.55(3H, s), 4.47(1H, d, J=14Hz), 5.28(1H, d, J=14Hz), 7.50-7.62(1H, m), 7.93(1H, s), 7.95(2H, s), 8.40-8.50(1H, m), 8.90-9.00(1H, m)

【0109】参考例1

5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボン酸

方法1

工程1

2, 3-ピリジンジカルボン酸無水物(16.5g)とフルオロベンゼン(120ml)の混合物に室温、撹拌下、無水塩化アルミニウム(23.1g)を加えた。反応混合物を加熱還流下3時間かきまぜた後、冷却し、塩酸-氷水中に注いだ。この混合物を炭酸カリウム水を用いてpH2-3とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去すると3-(4-フルオロベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸が無色結晶(11.0g)として得られた。

融点 152-153℃ (メタノール-酢酸エチルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 7.35(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.68-7.80(3H, m), 7.99(1H, dd, J=1.8, 7.6Hz), 8.84(1H, dd, J=1.8, 4.6Hz)

工程2

工程1で得た化合物(1.50g)のジクロロメタン(20ml)溶液に塩化チオニル(1.8ml)とDMF(1滴)を加え、加熱還流下、40分間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物をジクロロメタン(15ml)に溶解した。この溶液をN-メチルグリシンベンジルエステル塩酸塩(1.30g)、トリエチルアミン(3.5ml)およびジクロロメタン(20ml)の混合物に加え、室温で20分間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水および水洗浄、乾燥後、溶媒を留去するとN-ベンジルオキシカルボニルメチル-3-(4-フルオロ

69

ベンゾイル) -N-メチル-2-ピリジンカルボキサミドが油状物(1.94g)として得られた。

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 3.13, 3.19(each 3H, s), 4.20, 4.30(each 1H, s), 5.18, 5.25(each 1H, s), 7.12(2H, m), 7.22-7.50(5H, m), 7.22(1H, dd, J=1.8, 7.6 Hz), 7.75-7.90(2H, m), 8.39(1H, dd, J=1.8, 4.8Hz), 8.74(1H, dd, J=1.8, 4.8Hz)

【0110】工程3

工程2で得た化合物(1.94g)、トルエン(100ml)、および1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.83ml)の混合物を加熱還流下2時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加え、水、炭酸水素ナトリウム水および水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を留去すると5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボン酸 ベンジルエステルが無色結晶(440mg)として得られた。

融点 217-218℃ (メタノール-酢酸エチルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 3.63(3H, s), 5.06(2H, s), 7.02(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.07-7.38(7H, m), 7.48(1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 7.55(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 8.92(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz)

工程4

工程3で得た化合物(100mg)、10%パラジウム炭素(50%含水)(50mg)、メタノール(5ml)およびTHF(1ml)の混合物を水素雰囲気下、20分間かきまぜた。触媒をろ去後、ろ液の溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶(66mg)として得られた。

融点 238-239℃ (メタノール-酢酸エチルから再結晶)

NMR (200MHz, DMSO-d₆) ppm: 3.53(3H, s), 7.21(2H, t-like, J=9.0Hz), 7.39(2H, m), 7.45-7.61(2H, m), 8.68(1H, dd, J=1.8, 4.0Hz)

元素分析値 C₁₆H₁₁N₂O₅F・1/8H₂Oとして

計算値 C, 63.95; H, 3.73; N, 9.32

実測値 C, 63.91; H, 3.57; N, 9.32

【0111】方法2

工程1

3-(4-フルオロベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸(19.8g)のジクロロメタン(200ml)溶液に塩化チオニル(29.1ml)とDMF(1滴)を加え、室温で4時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物をジクロロメタン(100ml)に溶解した。この溶液をN-メチルアミノアセトニトリル 塩酸塩(9.46g)、トリエチルアミン(33.7ml)およびジクロロメタン(150ml)の混合物に加え、室温で16時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去するとN-シアノメチル-

70

3-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミドが油状物(22.8g)として得られた。

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 3.16(3H×1/3, s), 3.21(3H×2/3, s), 4.44(2H×2/3, s), 4.55(2H×1/3, s), 7.17(2H, t, J=8.4Hz), 7.50(1H, m), 7.85(3H, m), 8.75(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz)

工程2

工程1で得た化合物(22.8g)、トルエン(300ml)、および1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(13.2ml)の混合物を加熱還流下16時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に水を加え析出結晶をろ取した。水、メタノールおよびエチルエーテルで洗浄すると5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボニトリルが無色結晶(14.9g)として得られた。

融点 231-232℃ (メタノール-ジクロロメタン-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 3.92(3H, s), 7.29(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.36-7.48(2H, m), 7.60(1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 7.71(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 9.04(1H, dd, J=1.8, 4.2Hz)

【0112】工程3

工程2で得た化合物(14.37g)、エタノール(100ml)、および1N水酸化ナトリウム(100ml)の混合物を加熱還流下3時間かきまぜた。反応液を濃縮し、濃縮後に1N塩酸を加えてpH5に調整し、析出結晶をろ取した。水、メタノールおよびエチルエーテルで洗浄すると、5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミドが無色結晶(14.85g)として得られた。

融点 329-330℃ (メタノール-ジクロロメタン-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, DMSO-d₆) ppm: 3.56(3H, s), 7.25-7.55(5H, m), 7.66(1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 7.86(1H, bs), 8.11(1H, bs), 8.83(1H, dd, J=1.6, 4.2Hz)

工程4

工程3で得た化合物(2.36g)および濃塩酸(30ml)の混合物に、亜硝酸ナトリウム(15.0g)を室温で少量ずつ加えて60時間かきまぜた。反応液に水を加え、炭酸カリウム水でpH3とし、溶媒を留去した。残留物をアンバーライトXAD-2を用いて水:エタノール(1:0→0:4)で溶出すると標題化合物が無色結晶(0.82g)として得られた。

【0113】参考例2

8-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-7-ピリド[3, 4-b]ピラジンカルボン酸

工程1

マグネシウム (4.2 g) の THF (20 ml) 懸濁液にアルゴン雰囲気中、室温、攪拌下、ヨウ素 (触媒量) を加え、次いで1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (22.8 g) の THF (60 ml) 溶液を滴加し、30分間かきまぜた。この混合物を2, 3-ピラジンジカルボン酸無水物 (20.0 g) の THF (100 ml) 溶液に室温、攪拌下滴加し、1時間かきまぜた。反応混合物を希塩酸中に注ぎ (pH を4~5に調整)、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去すると3-

(4-フルオロベンゾイル)-2-ピラジンジカルボン酸が無色油状物 (25.8 g) として得られた。

NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.31(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.60-7.75(2H, m), 8.84(1H, d, J=2.5Hz), 8.88(1H, d, J=2.5Hz)

本化合物は精製せずに次工程反応に使用した。

工程2

工程1で得た化合物 (15.8 g) のベンゼン (200 ml) 懸濁液に塩化チオニル (35 ml) と DMF (1 滴) を加え、加熱還流下2時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物を THF (50 ml) に溶解した。この溶液をN-メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩 (15.0 g)、トリエチルアミン (30.0 ml) および THF (80 ml) の混合物を加え、室温で16時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸、水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) で精製するとN-エトキシカルボニルメチル-3-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-2-ピラジンジカルボキサミドが油状物 (5.07 g) として得られた。

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.31(3H, t, J=7.2Hz), 3.19(3H, s), 3.22(3H, s), 4.18-4.33(4H, m), 7.16(2H, t-like, J=8.7Hz), 7.95-8.10(2H, m), 8.59(2H, m)

【0114】工程3

工程2で得た化合物 (5.07 g)、トルエン (150 ml) および1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (2.5 ml) の混合物を加熱還流下16時間かきまぜた。反応液を希塩酸中に加え (pH 4~5に調整)、酢酸エチル-THFで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: アセトン=10:1) で精製すると8-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-7-ピリド [3, 4-b] ピラジンジカルボン酸エチルエステルが無色結晶 (1.21 g) として得られた。

融点 221-222℃ (酢酸エチル-THF-エチルエステルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.04(3H, t, J=

10

2Hz), 3.70(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.2Hz), 7.16(2H, t-like, J=8.7Hz), 7.27-7.40(2H, m), 8.87(2H, s)

工程4

工程3で得た化合物 (1.10 g)、エタノール (25 ml)、THF (25 ml) および1N-NaOH (13 ml) の混合物を加熱還流下1時間かきまぜた。反応液を冷却後、希塩酸を加えてpH 3~4とし、NaClで飽和させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶 (0.93 g) として得られた。

融点 247-249℃ (THF-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 3.75(3H, s), 4.95(1H, bs), 7.14(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.34-7.48(2H, m), 8.83(1H, d, J=2.0Hz), 8.85(1H, d, J=2.0Hz)

元素分析値 C₁₆H₁₆N₂O₅F · 0.2 H₂O として

計算値 C, 59.49; H, 3.46; N, 13.87

実測値 C, 59.59; H, 3.71; N, 13.72

【0115】参考例3

20

4-(4-フルオロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-3-ピリド [3, 4-c] ピラジンジカルボン酸

工程1

3, 4-ピリジンカルボン酸無水物 (8.50 g) とフルオロベンゼン (170 ml) の混合物に室温、攪拌下、無水塩化アルミニウム (12.0 g) を加えた。反応混合物を加熱還流下3時間かきまぜた後、冷却し、塩酸-氷水中に注いだ。この混合物を炭酸水素ナトリウム水を用いてpH 4とし、析出結晶をろ取すると3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ピリジンカルボン酸が無色結晶 (1.51 g) として得られた。

融点 305-310℃ (分解) (メタノール-酢酸エチルから再結晶)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.36(2H, d, J=8.8Hz), 7.76(2H, t-like, J=8.0Hz), 7.88(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s), 8.94(1H, d, J=5.2Hz)

母液とろ液を合わせ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去すると4-(4-フルオロベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸が無色結晶 (2.27 g) として得られた。

40

融点 217-219℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.35(2H, t-like, J=8.5Hz), 7.53(1H, d, J=5.0Hz), 7.75(2H, m), 8.92(1H, d, J=5.0Hz), 9.17(1H, s)

工程2

工程1の方法で得られた4-(4-フルオロベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸とN-メチルグリシンエチルエステル塩酸塩を用いて参考例2、工程2と同様に反応、処理するとN-エトキシカルボニルメチル-4-

73

(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-3-ピリジンカルボキサミドが無色油状物として得られた。

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.29(3H, t, J=7.0Hz), 3.07(3H, s), 4.16(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.0Hz), 7.16(2H, t-like, J=8.0Hz), 7.27-7.37(1H, m), 7.81-7.87(2H, m), 8.75-8.82(2H, m)

工程3

工程2で得た化合物と1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンを用いて参考例2、工程3と同様に反応、処理すると4-(4-フルオロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-3-ピリジンカルボン酸エチルエステルが無色結晶として得られた。

融点 158-160℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.01(3H, t, J=7.0Hz), 3.61(3H, s), 4.10(2H, q, J=7.0Hz), 7.03(1H, d, J=5.6Hz), 7.13-7.34(4H, m), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 9.69(1H, s)

工程4

工程3で得た化合物と水酸化ナトリウム水を用いて参考例2、工程4と同様に反応、処理すると表題化合物が無色結晶として得られた。

融点 246-247℃ (分解) (THF-メタノールから再結晶)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm: 3.54(3H, s), 7.00(1H, d, J=5.6Hz), 7.33-7.38(4H, m), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 9.46(1H, s)

元素分析値 C₁₆H₁₁N₂O₃F・1/4H₂Oとして

計算値: C, 63.47; H, 3.83; N, 9.25

実測値: C, 63.37; H, 3.80; N, 9.30

【0116】参考例4

4-(4-フルオロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-3-ピリジンカルボン酸

工程1

参考例3、工程1の方法で得た3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ピリジンカルボン酸とN-メチルグリシンエチルエステル塩酸塩を用いて参考例2、工程2と同様に反応、処理するとN-エトキシカルボニルメチル-3-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミドが無色油状物として得られた。

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.31(3H, t, J=7.0Hz), 3.00(3H, s), 4.20(2H, s), 4.24(2H, q, J=7.0Hz), 7.18(2H, t-like, J=8.0Hz), 7.40-7.48(1H, m), 7.85-7.92(2H, m), 8.77-8.86(2H, m)

工程2

工程1で得た化合物と1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンを用いて参考例2、工程3と同様に反応、処理すると4-(4-フルオロフェニル)

74

-1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-3-ピリジンカルボン酸エチルエステルが無色結晶として得られた。

融点 181-183℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.01(3H, t, J=7.0Hz), 3.63(3H, s), 4.09(2H, q, J=7.0Hz), 7.14-7.38(4H, m), 8.26(1H, d, J=5.4Hz), 8.63(1H, s), 8.75(1H, d, J=5.4Hz)

10 工程3

工程2で得た化合物と水酸化ナトリウム水を用いて参考例2、工程4と同様に反応、処理すると表題化合物が無色結晶として得られた。

融点 294-295℃ (分解) (THF-メタノールから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 3.55(3H, s), 7.31-7.45(4H, m), 8.13(1H, d, J=5.2Hz), 8.47(1H, s), 8.73(1H, d, J=5.2Hz)

元素分析値 C₁₆H₁₁N₂O₃F・1/4H₂O

20 計算値: C, 63.47; H, 3.83; N, 9.25

実測値: C, 63.48; H, 3.82; N, 9.35

【0117】参考例5

5, 6-ジヒドロ-6-メチル-8-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-7-ピリジンカルボン酸

工程1

2, 3-ピリジンジカルボン酸無水物 (5.96 g) と2-プロモトルエン (8.2 g) を用いて、参考例2、工程1 (グリニャール反応) と同様に反応、処理すると2-(2-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸と3-(2-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸の混合物が油状物 (6.45 g) として得られた。(本化合物は精製せず次の工程反応に使用した。)

工程2

工程1で得た化合物 (6.45 g) とN-メチルアミノアセトニトリル塩酸塩 (3.7 g) を用いて、参考例1-方法2、工程1 (アミド化反応) と同様に反応、処理するとN-シアノメチル-N-メチル-2-(2-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボキサミドとN-シアノメチル-N-メチル-3-(2-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボキサミドの混合物が油状物 (7.5 g) として得られた。(本化合物は精製せず次の工程反応に使用した。)

工程3

工程2で得た化合物 (7.5 g) と1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (4.0 ml) を用いて、参考例1-方法2、工程2 (脱水閉環反応) と同様に反応 (トルエン中、4時間加熱還流) し、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー [ヘキサン: 酢酸エチル (2:1→1:1) →アセトン] に付し分離精

75

製した。最初の分画から5, 6-ジヒドロ-6-メチル-8-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-7-ピリド〔4, 3-b〕ピリジンカルボニトリルが無色結晶(3.5g)として得られた。

融点 216-218℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.12(3H, s), 3.87(3H, s), 7.26-7.44(4H, m), 7.54(1H, dd, J=4.6, 8.1Hz), 8.78(1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 8.97(1H, dd, J=1.8, 4.6Hz)

次の分画から7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(2-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボニトリルが無色結晶(2.4g)として得られた。

融点 238-240℃(酢酸エチルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 2.12(3H, s), 3.92(3H, s), 7.34-7.59(6H, m), 9.02(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)

【0118】工程4

工程3で得た5, 6-ジヒドロ-6-メチル-8-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-7-ピリド〔4, 3-b〕ピリジンカルボニトリル(3.5g)と1N-NaOHを用いて、参考例1-方法2、工程3(加水分解反応)と同様に反応(エタノール中、16時間加熱還流)、処理すると5, 6-ジヒドロ-6-メチル-8-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-7-ピリド〔4, 3-b〕ピリジンカルボキサミドが無色結晶(2.2g)として得られた。

融点 315-320℃(メタノールから再結晶)

NMR (200MHz, DMSO-d₆) ppm: 1.98(3H, s), 3.56(3H, s), 7.17-7.26(4H, m), 7.54(1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 7.80(1H, bs), 8.04(1H, bs), 8.62(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 8.82(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)

工程5

工程4で得た化合物(2.2g)と塩酸(30ml)の混合物に攪拌下、0℃で亜硝酸ナトリウム(5.2g)を少量づつ加えた。この混合物を室温で3時間かきまぜた後、炭酸ナトリウムを用いてpH5ないし6とした。析出沈殿をろ別し、ろ液をアンバーライトXAD-2を用いてメタノールで溶出すると標題化合物が無色結晶(0.83g)として得られた。

融点 268-273℃(分解)(メタノール-THFから再結晶)

NMR (200MHz, DMSO-d₆) ppm: 1.96(3H, s), 3.53(3H, s), 7.08-7.14(4H, m), 7.34(1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 8.50(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.69(1H, dd, J=1.2, 4.4Hz)

SI-MS, m/z: 295 (M+1)⁺

【0119】参考例6

5-(クロロ-2-メチルフェニル)-7, 8-ジヒド

76

ロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボン酸およびその異性体

工程1

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(2-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボニトリル(参考例5、工程3)(2.40g)と1N-NaOHを用いて、参考例1-方法2、工程3(加水分解反応)と同様に反応(エタノール中、16時間加熱還流)、処理すると7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(2-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミドが無色結晶(1.57g)として得られた。

融点 305-307℃(メタノール-THFから再結晶)

NMR (200MHz, DMSO-d₆) ppm: 2.01(3H, s), 3.57(3H, s), 7.20(1H, dd, J=1.6, 8.2Hz), 7.26-7.36(4H, m), 7.63(1H, dd, J=4.4, 8.2Hz), 7.78(1H, bs), 8.04(1H, bs), 8.82(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz)

工程2

工程1で得た化合物(1.5g)と塩酸(30ml)の混合物に攪拌下、0℃で亜硝酸ナトリウム(7.0g)を少量づつ加えた。この混合物を室温で20時間かきまぜた後、炭酸ナトリウムを用いてpH5ないし6とした。析出沈殿をろ別し、ろ液をアンバーライトXAD-2を用いてメタノールで溶出すると標題化合物(混合物)が無色結晶(0.9g)として得られた。

融点 290-295℃(分解)(メタノール-THFから再結晶)

NMR (200MHz, DMSO-d₆) ppm: 1.97(3H×2/5, s), 2.03(3H×3/5, s), 3.56(3H, s), 7.11-7.47(4H, m), 7.54(1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.68(1H, dd, J=1.6, 4.2Hz)

SI-MS, m/z: 329, 331 (M+1)⁺

【0120】参考例7

N-メチル-4-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボキサミド

工程1

2-(2-アミノベンゾイル)ピリジン(2.0g)とエトキシメチレンマロン酸ジエチル(2.7g)の混合物を、130℃、16時間かきまぜた後、析出結晶(3.0g)をろ取した。この結晶と塩化リチウム(1.8g)、DMSO(30ml)の混合物を180-190℃で2時間かきまぜた。反応混合物を冷却後、水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)に付すと4-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボン酸エチルエステルが無色結晶(1.28g)として得られた。

融点 70℃(エチルエーテル-ヘキサンから再結晶)

77

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.07(3H, t, J=7.2Hz), 4.16(2H, q, J=7.2Hz), 7.35-7.55(4H, m), 7.70-7.95(2H, m), 8.21(1H, d, J=8.4Hz), 8.79(1H, d, J=4.4Hz), 9.46(1H, s)

工程2

工程1で得た化合物(1.19g)と40%メチルアミンメタノール溶液(30ml)を室温で3日間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去すると、標題化合物が無色結晶(666mg)として得られた。

融点 171-172℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.72(3H, d, J=5.0Hz), 6.33(1H, m), 7.40-7.55(4H, m), 7.70-7.95(2H, m), 8.17(1H, d, J=8.4Hz), 8.79(1H, m), 9.17(1H, s)

元素分析値 C₁₆H₁₃N₃O・0.1H₂O

計算値 C, 72.49; H, 5.02; N, 15.85

実測値 C, 72.47; H, 4.83; N, 15.71

【0121】参考例8

4-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-6-メチル-7-オキソ-5-チエノ〔2,3-c〕ピリジンカルボン酸

工程1

2,3-チオフェンジカルボン酸無水物(1.98g)とフルオロベンゼン(30ml)の混合物に室温攪拌下、無水塩化アルミニウム(2.7g)を加えた。反応混合物を加熱還流下3.5時間かきまぜた後、冷却し、塩酸-氷水中に注いだ。この混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去すると、3-(4-フルオロベンゾイル)-2-チオフェンカルボン酸が無色結晶(3.21g)として得られた。

融点 152℃(エチルエーテル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 7.10-7.30(3H, m), 7.66(1H, d, J=5.2Hz), 7.80-7.95(2H, m)

工程2

工程1で得た化合物(3.21g)のTHF(60ml)に塩化オキザリル(1.7ml)とDMF(5滴)を加え、室温で30分かきまぜた。溶媒を留去し、残留物をTHF(20ml)に溶解した。この溶液をN-メチルグリシンエチルエステル塩酸塩(2.5g)、トリエチルアミン(4ml)およびTHF(50ml)の混合物に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を2N塩酸、炭酸水素ナトリウム水、水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付すとN-エトキシカルボニルメチル-3-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-2-チオフェンカルボキサミドが油状物(0.98g)として得られた。

78

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.99(3H, bs), 4.05(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 7.05-7.30(3H, m), 7.45(1H, m), 7.80-7.95(2H, m)

【0122】工程3

工程2で得た化合物(0.98g)、トルエン(50ml)および1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン(1.5ml)の混合物を加熱還流下3時間かきまぜた後、冷却し、2N塩酸中に注いだ。この混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付すと4-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-6-メチル-7-オキソ-5-チエノ〔2,3-c〕ピリジンカルボン酸エチルエステル

融点 145-147℃(酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.01(3H, t, J=7.2Hz), 3.65(3H, s), 4.10(2H, q, J=7.2Hz), 6.92(1H, d, J=5.1Hz), 7.13(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.25-7.40(2H, m), 7.67(1H, d, J=5.1Hz)

工程4

工程3で得た化合物(304mg)を用いて、参考例2、工程4と同様に反応(加水分解反応)、処理すると標題化合物が無色結晶(240mg)として得られた。

融点 205℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 3.70(3H, s), 6.93(1H, d, J=5.3Hz), 7.14(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.37-7.49(2H, m), 7.70(1H, d, J=5.3Hz)

元素分析値 C₁₆H₁₀N₂O₃SF

計算値 C, 59.40; H, 3.32; N, 4.62

実測値 C, 59.24; H, 3.42; N, 4.55

【0123】参考例9

7-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チエノ〔3,2-c〕ピリジンカルボン酸

参考例8工程1の結晶をろ取した後のろ液を用いて、参考例8工程2と同様に反応、処理するとN-エトキシカルボニルメチル-2-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-3-チオフェンカルボキサミドが淡黄色油状物として得られた。本油状物(1.4g)を用いて参考例8工程3と同様に反応、処理すると7-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チエノ〔3,2-c〕ピリジンカルボン酸エチルエステルが無色結晶(1.27g)として得られた。

融点 127-129℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

50 NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.01(3H, t,

J=7.2Hz), 3.63(3H, s), 4.10(2H, q, J=7.2Hz), 7.14(2H, t-like, J=8.7Hz), 7.35-7.50(2H, m), 7.36(1H, d, J=5.3Hz), 7.73(1H, d, J=5.3Hz)

本エチルエステル(1.08g)を用いて、参考例8工程4と同様に反応、処理すると標題化合物が無色結晶(0.65g)として得られた。

融点 233℃(酢酸エチル-THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 3.69(3H, s), 5.08(1H, bs), 7.14(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.33(1H, d, J=5.4Hz), 7.43-7.55(2H, m), 7.70(1H, d, J=5.4Hz)

【0124】参考例10

7-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チエノ〔3,4-c〕ピリジンカルボン酸

3,4-チオフェンジカルボン酸無水物を出発原料として用いて、参考例8の工程1から工程4と同様に反応、処理すると標題化合物が得られた。各工程で得られた化合物名と物理化学恒数を記す。

工程1

4-(4-フルオロベンゾイル)-3-チオフェンカルボン酸

融点 161-162℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 7.18(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=3.3Hz), 7.80-7.95(2H, m), 8.39(1H, d, J=3.3Hz), 9.90(1H, bs)

工程2

N-エトキシカルボニルメチル-4-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-3-チオフェンカルボキサミド

淡黄色油状物(精製せずに次工程反応に使用した。)

工程3

7-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チエノ〔3,4-c〕ピリジンカルボン酸 エチルエステル

融点 128-129℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 1.00(3H, t, J=7.2Hz), 3.52(3H, s), 4.07(2H, q, J=7.2Hz), 7.05-7.20(3H, m), 7.30-7.45(2H, m), 8.42(1H, d, J=2.6Hz)

工程4

7-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チエノ〔3,4-c〕ピリジンカルボン酸(標題化合物)

融点 217-218℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 3.58(3H, s), 7.06(1H, d, J=3.3Hz), 7.12(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.40-7.50(2H, m), 8.40(1H, d, J=3.3Hz)

【0125】参考例11

8-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-7-ピリド〔4,3-b〕ピリジンカルボン酸

工程1

2,3-ピリジンジカルボン酸無水物(18.6g)のTHF(150ml)溶液にp-フルオロフェニルマグネシウムブロミド〔p-プロモフルオロベンゼン(13.6ml)とマグネシウム(3.91g)から調製〕のTHF(100ml)溶液を室温、攪拌下加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、塩酸-氷水中に注ぎ、1N-水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH2-3として酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去すると3-(4-フルオロベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸(参考例1方法1工程1)と2-(4-フルオロベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸の混合物が無色油状物(10.5g)として得られた。本油状物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、両者を分離した。後者の物理化学恒数を記す。

融点 179-181℃(メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 7.12(2H, t-like), 7.55(1H, dd, J=4.8, 8.2Hz), 7.81(2H, dd-like), 8.39(1H, dd, J=1.6, 8.2Hz), 8.84(1H, dd, J=1.6, 5.0Hz)

工程2

工程1で得た2-(4-フルオロベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸(1.50g)を用いて、参考例1方法2工程1と同様に反応、処理するとN-シアノメチル-N-メチル-2-(4-フルオロベンゾイル)-3-ピリジンカルボキサミドが油状物(1.8g)として得られた。

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 3.02(3H, s), 4.52(2H, s), 7.15(t-like), 7.55(1H, m), 7.81(1H, d, J=7.6Hz), 8.08(2H, m), 8.73(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz)

【0126】工程3

工程2で得た化合物(2.04g)を用いて、参考例1方法2工程2と同様に反応、処理すると8-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-7-ピリド〔4,3-b〕ピリジンカルボニトリルが無色結晶(1.55g)として得られた。

融点 258-259℃(ジクロロメタン-酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 3.88(3H, s), 7.24(2H, t-like), 7.44-7.62(3H, m), 8.79(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 8.99(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)

工程4

工程3で得た化合物(1.00g)を用いて、参考例1方法2工程3と同様に反応、処理すると8-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-7-ピリド〔4,3-b〕ピリジンカルボキサ

81

ミドが無色結晶 (1.00g) として得られた。

融点 300-301℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 3.71(3H, s), 5.42-5.67(2H, b), 7.16(2H, t-like), 7.45(3H, m), 8.75(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 8.90(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)

工程5

工程4で得た化合物 (900mg) を用いて、参考例1方法2工程4と同様に反応、処理すると標題化合物が無色結晶 (561mg) として得られた。

融点 237℃ (分解) (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, DMSO-d₆) ppm: 3.54(3H, s), 7.25(2H, t-like), 7.37(2H, m), 7.58(1H, dd, J=4.4, 8.2Hz), 8.62(1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 8.88(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)

【0127】参考例12

1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-4-(2-チエニル)-3-イソキノリンカルボン酸

工程1

フタル酸無水物 (2.96g)、ジクロロメタン (10ml) および塩化アルミニウム (5.87g) の混合物に、室温、攪拌下チオフェン (1.6ml) のジクロロメタン (10ml) 溶液を少量ずつ加え、滴加後室温で1時間かきまぜた。反応混合物を塩酸-氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、乾燥後、溶媒を留去すると2-(2-チエニルカルボニル)安息香酸が無色結晶 (2.72g) として得られた。

融点 142-143℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 7.06(1H, d, J=3.6, 4.8Hz), 7.25(1H, dd, J=1.2, 3.8Hz), 7.46(1H, d, J=1.6, 7.2Hz), 7.52-7.74(3H, m), 8.09(1H, dd, J=1.2, 7.8Hz)

工程2から4の化合物は、工程1で得た化合物を出発原料として用い、参考例8の工程2から4と同様の方法により反応、処理して得られた。各工程で得られた化合物とのその物理化学恒数を記す。

工程2

N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-2-(2-チエニルカルボニル)ベンゼンカルボキサミド

淡黄色油状物

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 1.19-1.37(3H, m), 2.99(3H×3/5, s), 3.09(3H×2/5, s), 4.00(2H×2/5, s), 4.09-4.30(2H+2H×3/5, m), 7.13(1H, t-like), 7.40-7.66(4H, m), 7.66-7.77(2H, m)

工程3

1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-4-(2-チエニル)-3-イソキノリンカルボン酸 エチルエステル

82

融点 137-138℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 3.61(3H, s), 4.14(2H, q, J=7.4Hz), 7.03-7.15(2H, m), 7.40-7.68(4H, m), 8.49(1H, m)

工程4

1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-4-(2-チエニル)-3-イソキノリンカルボン酸 (標題化合物)

10 融点 259-260℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃) ppm: 3.65(3H, s), 7.12(2H, m), 7.39-7.70(4H, m), 8.46(1H, m)

【0128】参考例13

4-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-チエノ〔2, 3-b〕ピリジンカルボキサミド

工程1

4-フルオロベンゾイルアセトニトリル (2.84g)、2, 5-ジヒドロキシ-1, 4-ジチアン (1.31g)、トリエチルアミン (2.2ml) およびエタノール (15ml) の混合物を50℃で40分間かきまぜた後、冷却すると2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)チオフェンが黄色結晶 (2.22g) として得られた。

融点 178℃ (エチルエーテル-ヘキサンから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃): 6.15(1H, d, J=5.8Hz), 6.85(1H, d, J=5.8Hz), 6.94(2H, bs), 7.00-7.20(2H, m), 7.60-7.80(2H, m)

30 工程2

工程1で得た化合物 (872mg) を用いて、参考例7工程1と同様に反応、処理すると4-(4-フルオロフェニル)-5-チエノ〔2, 3-b〕ピリジンカルボン酸エチルエステルが淡黄色油状物 (576mg) として得られた。

NMR (200MHz, CDCl₃): 1.10(3H, t, J=7.1Hz), 4.17(2H, q, J=7.1Hz), 7.03(1H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.40(4H, m), 7.54(1H, d, J=6.0Hz), 9.09(1H, s)

工程3

40 工程2で得た化合物 (576mg) を用いて、参考例7工程2と同様に反応、処理すると標題化合物が無色結晶 (297mg) として得られた。

融点 188-189℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl₃): 2.77(3H, d, J=5.0Hz), 5.42(1H, bs), 7.10(1H, d, J=6.1Hz), 7.15-7.30(2H, m), 7.40-7.50(2H, m), 7.56(1H, d, J=6.1Hz), 8.82(1H, s)

【0129】参考例14

50 1, 2-ジヒドロ-N, 1-ジメチル-2-オキソ-4-

83

—(2-ピリジル)—3-キノリンカルボキサミド

工程1

2-(2-アミノベンゾイル)ピリジン(4.36g)、マロン酸ジエチル(3.92ml)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.5ml)の混合物を180℃で3時間加熱した。反応混合物を冷却すると1,2-ジヒドロ-2-オキソ-4-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボン酸エチルエステルが結晶(6.1g:未精製)として得られた。本結晶をDMF(100ml)に溶解し、水酸化ナトリウム(60%油状)(1.5g)を加えて、1時間室温でかきまぜた後、0℃に冷却し、かきまぜながらヨードメタン(10ml)を加えた。この混合物を室温で1時間かきまぜた後、濃縮した。濃縮後に酢酸エチルを加え、水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付して精製すると1,2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-4-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボン酸エチルエステルが淡黄色結晶(2.6g)として得られた。

融点 145-146℃(酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃): 1.03(3H, t, J=7.1Hz), 3.81(3H, s), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 7.18(1H, m), 7.30-7.52(4H, m), 7.62(1H, m), 7.83(1H, m), 8.77(1H, m)

工程2

工程1で得た化合物(1.0g)と40%メチルアミン-メタノール溶液(30ml)の混合物を封管中、140℃で16時間加熱した。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶(0.60g)として得られた。

融点 239-240℃(THF-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃): 2.81(3H, d, J=4.8Hz), 3.84(3H, s), 7.02-7.20(2H, m), 7.30-7.50(3H, m), 7.64(1H, m), 7.81(1H, m), 8.73(1H, m), 8.81(1H, m)

[0130] 参考例15

7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボン酸

工程1

2,3-ピリジンジカルボン酸無水物(21.0g)とベンゼン(210ml)の混合物に無水塩化アルミニウム(30.0g)を加えて、4時間加熱還流下にかきまぜた。冷後、氷水-塩酸中に反応混合物を注ぎ、析出結晶をろ取した。本結晶を少量の水、次いでエチルエーテルで洗浄すると3-ベンゾイル-2-ピリジンカルボン酸塩酸塩が淡黄色結晶(23.7g)として得られた。

融点 149-153℃(分解)(メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 7.44(2H, t-like

84

e, J=7.9Hz), 7.59(1H, m), 7.78(3H, m), 7.88(1H, dd, J=1.5, 7.7Hz), 8.78(1H, dd, J=1.5, 4.7Hz)

工程2から4においては、工程1で得た化合物を用いて、参考例1方法1工程2から4と実質的に同様の方法により反応、処理して目的化合物を得た。各工程で得た化合物と物理化学恒数を記す。

工程2

3-ベンゾイル-N-ベンジルオキシカルボニルメチル-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド

40 無色油状物

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 3.12(3H×4/9, s), 3.18(3H×5/9, s), 4.24(2H×5/9, s), 4.26(2H, 4/9, s), 5.15(2H×5/9, s), 5.18(2H×4/5, s), 7.23-7.85(7H, m), 8.40(1H×4/9, dd, J=1.4, 4.8Hz), 8.74(1H×5/9, dd, J=1.4, 4.8Hz)

工程3

7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボン酸ベンジルエステル

20 融点 127-128℃(ジクロロメタン-酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 3.63(3H, s), 4.99(2H, s), 7.03-7.08(2H, m), 7.23-7.55(9H, m), 7.62(1H, dd, J=1.4, 8.3Hz), 8.92(1H, dd, J=1.4, 4.2Hz)

工程4

7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボン酸(標題化合物)

融点 230-233℃(分解)(メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 3.50(3H, s), 7.10-7.80(7H, m), 8.82(1H, m)

[0131] 参考例16

1,2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニル-3-ピリド[3,4-c]ピリジンカルボン酸

工程1

3,4-ピリジンジカルボン酸無水物(8.94g)のTHF(100ml)懸濁液にフェニルマグネシウムブロミド(マグネシウム(2.02g)とプロモベンゼン(11.30g)から調製)のTHF(45ml)溶液を室温でかきまぜながら滴加した。反応混合物を室温で1時間かきまぜた後、希塩酸中に冷却下注いだ。この混合物に炭酸ナトリウム水を加えて、pH2とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し乾燥後、溶媒を留去すると4-ベンゾイル-3-ピリジンカルボン酸が無色結晶(5.80g)として得られた。

融点 240-241℃(アセトンから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃+DMSO-d₆) ppm: 7.27-7.74(6H, m), 8.86(1H, d, J=4.0Hz), 9.30(1H, s)

母液と洗液中には、追加の4-ベンゾイル-3-ピリジ

ンカルボン酸とその異性体出ある3-ベンゾイル-4-ピリジンカルボン酸が存在した。工程2から4においては、工程1で得た化合物を用いて、参考例3工程2から4と同様の方法により反応、処理して目的化合物を得た。各工程で得た化合物と物理化学恒数を記す。

工程2

4-ベンゾイル-N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-3-ピリジンカルボキサミド

淡黄色油状物

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 3.05(3H×1/4, s), 3.06(3H×3/4, s), 4.02(3H×1/4, s), 4.14(3H×3/4, s), 4.21(2H, q, J=7.2Hz), 7.27-7.80(4H, m), 7.81(2H, d, J=7.0Hz), 8.78(2H, m)

【0132】工程3

1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニル-3-ピリド〔3, 4-c〕ピリジンカルボン酸エチルエステル

融点 128-130℃ (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 0.94(3H, t, J=7.0Hz), 3.61(3H, s), 4.06(2H, q, J=7.0Hz), 7.07(1H, d, J=5.6Hz), 7.28-7.48(5H, m), 8.67(1H, d, J=5.6Hz), 9.68(1H, s)

工程4

1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニル-3-ピリド〔3, 4-c〕ピリジンカルボン酸 (標題化合物)

融点 255-257℃ (分解) (THF-メタノールから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃+DMSO-d₆) ppm: 3.67(3H, s), 7.05(1H, d, J=5.6Hz), 7.35-7.49(5H, m), 8.64(1H, d, J=5.6Hz), 9.62(1H, s)

【0133】参考例17

5, 6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-8-フェニル-7-ピリド〔4, 3-b〕ピリジンカルボン酸
本化合物は参考例11工程1のp-フルオロフェニルマグネシウムブロミドの代わりにフェニルマグネシウムブロミドを用いて、参考例11の工程1から5と同様に反応、処理して得られた。各工程で得た化合物と物理化学恒数を記す。

工程1

2-ベンゾイル-3-ピリジンカルボン酸

融点 190-193℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 7.28-7.63(4H, m), 7.76(2H, d-like, J=7Hz), 8.37(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.83(1H, dd, J=1.6, 4.9Hz)

工程2

2-ベンゾイル-N-シアノメチル-N-メチル-3-ピリジンカルボキサミド

淡黄色油状物

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 3.02(3H×3/4, s), 3.21(3H×1/4, s), 4.18(2H×1/4, s), 4.50(2H×3/4, s), 7.35-7.70(4H, m), 7.79(1H, d-like, J=7.4Hz), 7.99(2H, m), 8.73(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz)

【0134】工程3

5, 6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-8-フェニル-7-ピリド〔4, 3-b〕ピリジンカルボニトリル

融点 256-258℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 3.88(3H, s), 7.45-7.60(6H, m), 8.79(1H, dd, J=1.9, 8.1Hz), 8.99(1H, d, J=1.9, 4.5Hz)

工程4

5, 6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-8-フェニル-7-ピリド〔4, 3-b〕ピリジンカルボキサミド

融点 280-282℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 3.72(3H, s), 5.46(1H, b), 5.55(1H, b), 7.46(6H, m), 8.76(1H, dd, J=1.9, 8.1Hz), 8.91(1H, dd, J=1.9, 4.5Hz)

工程5

5, 6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-8-フェニル-7-ピリド〔4, 3-b〕ピリジンカルボン酸 (標題化合物)

融点 254-259℃ (分解) (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm: 3.55(3H, s), 7.28-7.50(5H, bs), 7.87(1H, d, J=4.8, 8.0Hz), 8.63(1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 8.88(1H, dd, J=2.0, 4.4Hz)

【0135】参考例18

4-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-1, 6-ジメチル-7-オキソ-5-ピロロ〔2, 3-c〕ピリジンカルボン酸

工程1

1-メチル-2, 3-ピロールジカルボン酸無水物とフルオロベンゼンを塩化アルミニウム存在下に参考例1方法1と同様に反応、処理すると3-(4-フルオロベンゾイル)-1-メチル-2-ピロールカルボン酸が無色結晶として得られた。

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 4.11(3H, s), 6.51(1H, d, J=2.9Hz), 6.85(1H, d, J=2.9Hz), 7.20(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.80-7.90(2H, m)

工程2から4においては、工程1で得た化合物を用いて、参考例2工程2から4と実質的に同様な方法により、反応、処理すると目的化合物が得られた。各工程で得られた化合物と物理化学恒数を記す。

50 工程2

N-エトキシカルボニルメチル-3-(4-フルオロベンゾイル)-N, 1-ジメチル-2-ピロールカルボキサミド

淡黄色油状物

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.22(0.9H, t, J=7.3Hz), 1.31(2.1H, t, J=7.1Hz), 2.93(2.1H, s), 3.08(0.9H, s), 3.30-3.90(1H, m), 3.74(2.1H, s), 4.00-4.50(1H, m), 4.12(0.6H, q, J=7.3Hz), 4.23(1.4H, q, J=7.1Hz), 6.40(0.3H, d, J=2.6Hz), 6.44(0.7H, d, J=2.8Hz), 6.63(0.3H, d, J=2.6Hz), 6.66(0.7H, d, J=2.8Hz), 7.12(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.78-7.92(2H, m)

【0136】工程3

4-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-1, 6-ジメチル-7-オキソ-5-ピロロ[2, 3-c]ピリジンカルボン酸エチルエステル

淡黄色油状物

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 0.99(3H, t, J=7.2Hz), 3.60(3H, s), 4.07(2H, q, J=7.2Hz), 4.20(3H, s), 6.03(1H, d, J=2.9Hz), 6.98(1H, d, J=2.9Hz), 7.00-7.40(4H, m)

工程4

4-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-1, 6-ジメチル-7-オキソ-5-ピロロ[2, 3-c]ピリジンカルボン酸(標題化合物)

無色結晶

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 3.65(3H, s), 4.20(3H, s), 6.02(1H, d, J=2.8Hz), 6.98(1H, d, J=2.8Hz), 7.09(2H, t, J=8.8Hz), 7.38-7.50(2H, m)

【0137】参考例19

7-(4-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チアゾロ[5, 4-c]ピリジンカルボン酸

工程1

4, 5-チアゾールジカルボン酸無水物とフルオロベンゼンを塩化アルミニウム存在下に、参考例1方法1工程1と同様に反応、処理すると5-(4-フルオロベンゾイル)-4-チアゾールカルボン酸と4-(4-フルオロベンゾイル)-5-チアゾールカルボン酸が混合物として得られた。この混合物を工程2の反応に使用した。

工程2

工程1で得た混合物を用いて、参考例2工程2と同様の方法により反応、処理すると、N-エトキシカルボニルメチル-5-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-4-チアゾールカルボキサミドとN-エトキシカルボニルメチル-4-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-5-チアゾールカルボキサミドの混合物が淡黄色油状物として得られた。

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.20-1.40(3H, m), 3.00, 3.04, 3.15, 3.23(total 3H, each s), 4.00-4.40(4H, m), 7.16(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.84-7.95(1.2H,

m), 8.24-8.34(0.8H, m), 8.86, 8.90, 8.94, 8.96(total 1H, each s)

この混合物を工程3の反応に使用した。

【0138】工程3

工程2で得た混合物を用いて、参考例2工程3と同様の方法により反応、処理し、次いでp-トルエンスルホン酸存在下にトルエン中で加熱還流後、処理すると7-(4-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チアゾロ[5, 4-c]ピリジンカルボン酸エチルエステルと7-(4-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チアゾロ[4, 5-c]ピリジンカルボン酸エチルエステルの混合物が得られた。この混合物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(ヘキサノ-酢酸エチル=1:2)に付し、分離精製した。最初の分画から前者が無色結晶として得られた。

融点 129-130℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.04(3H, t, J=7.1Hz), 3.68(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.1Hz), 7.16(2H, t-like, J=8.7Hz), 7.38-7.48(2H, m), 9.12(1H, s)

次の分画から後者が無色結晶として得られた。

融点 209-212℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.04(3H, t, J=7.1Hz), 3.70(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.1Hz), 7.17(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.35-7.45(2H, m), 8.90(1H, s)

工程4

工程3で得た7-(4-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チアゾロ[5, 4-c]ピリジンカルボン酸エチルエステルを70% H₂SO₄中で120-130℃で加熱加水分解反応に付し、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 214-217℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm: 3.58(3H, s), 7.28(2H, t-like, J=9.0Hz), 7.40-7.52(2H, m), 9.53(1H, s)

【0139】参考例20

7-(4-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チアゾロ[4, 5-c]ピリジンカルボン酸

参考例19工程3で得た7-(4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チアゾロ[4, 5-c]ピリジンカルボン酸エチルエステルを用いて、参考例19工程4と同様に反応(酸加水分解)、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 192-194℃(酢酸エチル-THF-イソブ

ロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm: 3.57(3H, s), 7.34(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.46-7.57(2H, m), 9.23(1H, s)

【0140】参考例21

4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ〔5, 4-c〕ピリジンカルボン酸
工程1

4, 5-チアゾールジカルボン酸無水物とベンゼンを塩化アルミニウム存在下に、参考例1方法1工程1と同様に反応、処理すると4-ベンゾイル-5-チアゾールカルボン酸と5-ベンゾイル-4-チアゾールカルボン酸が混合物として得られた。この混合物を工程2の反応に使用した。

工程2

工程1で得た混合物を用いて、参考例2工程2と同様の方法により反応、処理すると4-ベンゾイル-N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-5-チアゾールカルボキサミドと5-ベンゾイル-N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-4-チアゾールカルボキサミドの混合物が淡黄色油状物として得られた。この混合物を工程3の反応に使用した。

【0141】工程3

工程2で得た化合物を用いて、参考例19工程3と同様の方法により反応、処理すると4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ〔5, 4-c〕ピリジンカルボン酸エチルエステルと4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジンカルボン酸エチルエステルの混合物が得られた。この混合物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン:酢酸エチル=1:2〕に付し、分離精製した。最初の分画から前者が無色結晶として得られた。

融点 121-122℃ (エチルエーテル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 0.96(3H, t, J=7.1Hz), 3.69(3H, s), 4.10(2H, q, J=7.1Hz), 7.44(5H, s), 9.11(1H, s)

次の分画から後者が無色結晶として得られた。

融点 186-188℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 0.97(3H, t, J=7.1Hz), 3.71(3H, s), 4.11(2H, q, J=7.1Hz), 7.40-7.50(5H, m), 8.89(1H, s)

工程4

工程3で得た4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ〔5, 4-c〕ピリジンカルボン酸エチルエステルを用いて、参考例19工程4と同様に反応(酸加水分解)、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 155-157℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm: 3.59(3H, s), 7.43(5H, s), 9.53(1H, s)

【0142】参考例22

4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジンカルボン酸
参考例21工程3で得た4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジンカルボン酸エチルエステルを参考例19工程4と同様に反応、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 228-230℃ (THF-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm: 3.58(3H, s), 7.48(5H, s), 9.23(1H, s)

【0143】参考例23

6, 7-ジヒドロ-6-メチル-7-オキソ-4-フェニル-5-チエノ〔2, 3-c〕ピリジンカルボン酸
工程1

2, 3-チオフェンジカルボン酸無水物とベンゼンを用いて塩化アルミニウム存在下に、参考例8工程1と同様に反応、処理すると3-ベンゾイル-2-チオフェンカルボン酸が無色結晶として得られた。

融点 141-143℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 7.33(1H, d, J=5.4Hz), 7.5-7.6(2H, m), 7.65(1H, d, J=5.4Hz), 7.68(1H, m), 7.8-7.9(2H, m)

工程2から4においては、工程1で得た化合物を用いて参考例8工程2から4と同様の方法により反応、処理すると目的化合物が得られた。各工程で得られた化合物と物理化学恒数を記す。

工程2

3-ベンゾイル-N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

淡黄色油状物

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 2.96(3H, bs), 4.00(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.2Hz), 7.27(1H, m), 7.4-7.6(4H, m), 7.83(2H, m)

工程3

6, 7-ジヒドロ-6-メチル-7-オキソ-4-フェニル-5-チエノ〔2, 3-c〕ピリジンカルボン酸エチルエステル

融点 92-94℃ (酢酸エチルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 0.94(3H, t, J=7.2Hz), 3.67(3H, s), 4.07(2H, q, J=7.2Hz), 6.97(1H, dd, J=5.2Hz), 7.3-7.5(5H, m), 7.66(1H, d, J=5.2Hz)

工程4

6, 7-ジヒドロ-6-メチル-7-オキソ-4-フェ

91

ニル-5-チエノ〔2, 3-c〕ピリジンカルボン酸
(標題化合物)

融点 185-186℃ (酢酸エチルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 3.65(3H, s), 6.95(1H, d, J=5.2Hz), 7.40(5H, s), 7.65(1H, d, J=5.2Hz)

【0144】参考例 24

6, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-メチルフェニル)-7-オキソ-5-チエノ〔2, 3-c〕ピリジンカルボン酸

工程 1

2, 3-チオフェンジカルボン酸無水物を 2-メチルフェニルマグネシウムブロミドと THF 中で反応し、処理すると 3-(2-メチルベンゾイル)-2-チオフェンカルボン酸が無色結晶として得られた。

融点 115-117℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.42(3H, s), 7.17(1H, d, J=5.2Hz), 7.3-7.5(4H, m), 7.56(1H, d, J=5.4Hz)

工程 2 から 4 においては、工程 1 で得た化合物を用いて参考例 8 工程 2 から 4 と同様の方法により反応、処理すると目的化合物が得られた。各工程で得られた化合物と物理化学恒数を記す。

工程 2

N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-3-(2-メチルベンゾイル)-2-チオフェンカルボキサミド
淡黄色油状物

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.28(3H, t, J=7.4Hz), 2.42(3H, s), 2.97(3H×3/5, s), 3.01(3H×2/5, s), 3.99(2H×2/5, s), 4.07(2H×3/5, s), 4.22(2H, q, J=7.4Hz), 7.2-7.5(6H, m)

工程 3

6, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-メチルフェニル)-7-オキソ-5-チエノ〔2, 3-c〕ピリジンカルボン酸エチルエステル
淡黄色油状物

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 0.88(3H, t, J=7.4Hz), 2.12(3H, s), 3.67(3H, s), 4.01(2H, q, J=7.4Hz), 6.71(1H, d, J=5.4Hz), 7.2-7.3(4H, m), 7.63(1H, d, J=5.4Hz)

工程 4

6, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-メチルフェニル)-7-オキソ-5-チエノ〔2, 3-c〕ピリジンカルボン酸 (標題化合物)

融点 124-128℃ (酢酸エチルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.11(3H, s), 3.66(3H, s), 6.70(1H, d, J=5.2Hz), 7.2-7.3(4H, m), 7.64(1H, d, J=5.2Hz)

【0145】参考例 25

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェ

92

ニル)-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボン酸 塩酸塩

工程 1

2, 3-ピリジンジカルボン酸無水物 (10.0 g)、トルエン (125 ml) および塩化アルミニウム (15.0 g) を用いて、参考例 1 方法 1 工程 1 と同様に反応、処理すると 3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸が無色結晶 (7.8 g) として得られた。

融点 168-170℃ (ジクロロメタン-酢酸エチルから再結晶)

10

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.41(3H, s), 7.24(2H, d, J=8.4Hz), 7.62(2H, d, J=8.4Hz), 7.70(1H, dd, J=8.4, 8Hz), 7.85(1H, dd, J=8.1, 5Hz), 8.77(1H, dd, J=4.8, 1.5Hz)

工程 2

工程 1 で得た化合物を用いて、参考例 1 方法 2 工程 1 と同様に反応、処理すると N-シアノメチル-N-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボキサミドが淡かっ色油状物として得られた。

20

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.43(3H, s), 3.13(3H×1/3, s), 3.18(3H×2/3, s), 4.42(2H×2/3, s), 4.49(2H×1/3, s), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.42-7.52(1H, m), 7.63-7.73(2H, m), 7.81-7.94(1H, m), 8.70-8.75(1H, m)

【0146】工程 3

工程 2 で得た化合物を用いて、参考例 1 方法 2 工程 2 と同様に反応、処理すると 7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボニトリルが無色結晶として得られた。

30

融点 268-270℃ (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.47(3H, s), 3.92(3H, s), 7.28(2H, d, J=8Hz), 7.38(2H, d, J=8Hz), 7.56(1H, dd, J=8, 4Hz), 7.75(1H, dd, J=8, 2Hz), 9.01(1H, dd, J=4, 2Hz)

工程 4

工程 3 で得た化合物を用いて、参考例 1 方法 2 工程 3 と同様に反応、処理すると 7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミドが無色結晶として得られた。

40

融点 >310℃ (メタノールから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃+DMSO-d₆) ppm: 2.43(3H, s), 3.66(3H, s), 6.08(1H, b), 6.92(1H, b), 7.2-7.3(4H, m), 7.40(1H, dd, J=8, 4Hz), 7.56(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.82(1H, dd, J=4, 2Hz)

工程 5

工程 4 で得た化合物 (7.3 g)、酢酸 (150 ml)、塩酸 (300 ml) および亜硝酸ナトリウム (73 g) の

混合物を室温で15時間かきまぜた。析出した結晶(無機塩)をろ別し、塩酸で洗浄後、ろ液と洗液を合わせて濃縮した。本操作を3度繰り返し、無機塩を除去した。残留物をTHFで処理すると標題化合物が黄色結晶(5.9g)として得られた。

融点 178-183℃(軟化後、白色固化), 249-251℃(分解)(メタノール-THFから再結晶)
NMR(200MHz, CDCl₃+DMSO-d₆) ppm: 2.43(3H, s), 3.77(3H, s), 7.29(4H, s), 7.88(1H, dd, J=8.5, 4.8Hz), 8.02(1H, dd, J=8.5, 1.4Hz), 9.04(1H, dd, J=4.8, 1.4Hz)

【0147】参考例26

7, 8-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボン酸

工程1

2, 3-ピリジンジカルボン酸と4-メトキシフェニルマグネシウムブロミドを用いて参考例5工程1と同様に反応、処理すると3-(4-メトキシベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸と2-(4-メトキシベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸の混合物が得られた。本混合物をエチルエーテルと1N-HClに分配し、1N-HCl層を処理すると前者が淡黄色粉末として得られた。

NMR(200MHz, CDCl₃+DMSO-d₆) ppm: 3.87(3H, s), 6.91(2H, d, J=8.6Hz), 7.6(1H, m), 7.67(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, d, J=9Hz), 8.75(1H, b)

工程2

工程1で得た化合物を用いて、参考例1方法2工程1と同様に反応、処理するとN-シアノメチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミドが淡かつ色油状物として得られた。

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 3.17(3H×1/4, s), 3.19(3H×3/4, s), 3.88(3H, s), 4.44(2H×3/4, s), 4.48(2H×1/4, s), 6.96(2H, d, J=8Hz), 7.43-7.52(1H, m), 7.76-7.91(3H, m), 8.73(1H, dd, J=5, 1.6Hz)

【0148】工程3

工程2で得た化合物を用いて、参考例1方法2工程2と同様に反応、処理すると7, 8-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボニトリルが無色結晶として得られた。

融点 248-250℃(エタノールから再結晶)
NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 3.90(3H, s), 3.91(3H, s), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.33(2H, d, J=8.8Hz), 7.57(1H, dd, J=8.2, 4.4Hz), 7.77(1H, dd, J=8.2, 1.8Hz), 9.01(1H, dd, J=4.4, 1.8Hz)

工程4

工程3で得た化合物を用いて、参考例1方法2工程3と同様に反応、処理すると7, 8-ジヒドロ-5-(4-

メトキシフェニル)-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点 >310℃(メタノール-THFから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃+DMSO-d₆) ppm: 3.73(3H, s), 3.87(3H, s), 6.64(1H, b), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.25(1H, b), 7.32(2H, d, J=8.8Hz), 7.48(1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 7.63(1H, d, J=8.4, 1.6Hz), 8.86(1H, dd, J=4.2, 1.6Hz)

10 工程5

工程4で得た化合物を用いて、参考例25工程5と同様に反応、処理すると標題化合物が黄色粉末として得られた。

NMR(200MHz, CDCl₃+DMSO-d₆) ppm: 3.75(3H, s), 3.87(3H, s), 6.99(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 7.6-7.8(2H, m), 8.95(1H, b)

【0149】参考例27

1, 2-ジヒドロ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1-オキソ-3-ピリド[3, 4-c]ピリジンカルボン酸 塩酸塩

方法1:

工程1

3, 4-ピリジンジカルボン酸無水物(10.0g)と4-メチルフェニルマグネシウムブロミドを用いて、参考例2工程1と同様に反応、処理すると4-(4-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸が無色結晶(9.04g)として得られた。

融点 230-231℃(メタノールから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 2.41(3H, s), 7.24(2H, d, J=8.0Hz), 7.28(1H, d, J=5.0Hz), 7.63(2H, d, J=8.0Hz), 8.84(1H, d, J=5.0Hz), 9.30(1H, s)

工程2

工程1の方法で得た化合物を用いて、参考例2工程2と同様に反応、処理するとN-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-4-(4-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボキサミドが淡かつ色油状物として得られた。

NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 1.29(3H, t, J=7.1Hz), 2.43(3H, s), 3.05(3H, s), 4.00-4.20(2H, m), 4.22(2H, q, J=7.1Hz), 7.25-7.40(1H, m), 7.28(2H, d, J=8.2Hz), 7.71(2H, d, J=8.2Hz), 8.71-8.83(2H, m)

【0150】工程3

工程2で得た化合物を用いて、参考例2工程3と同様に反応、処理すると1, 2-ジヒドロ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1-オキソ-3-ピリド[3, 4-c]ピリジンカルボン酸エチルエステルが無色結晶として得られた。

融点 134-136℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

40 NMR(200MHz, CDCl₃) ppm: 0.99(3H, t, J=7.

1Hz), 2.43(3H, s), 3.61(3H, s), 4.09(2H, q, J=7.1Hz), 7.09(1H, q, J=5.4Hz), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 8.66(1H, d, J=5.4Hz), 9.68(1H, s)

工程 4

工程 3 で得た化合物を用いて、参考例 2 工程 4 と同様に反応、処理（塩酸処理操作を加えた）すると、標題化合物が黄色結晶として得られた。

融点 240-242℃（再び固化し 280℃付近で分解）（メタノール-THF から再結晶）

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm: 2.40(3H, s), 3.57(3H, s), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 7.34(1H, d, J=6.4Hz), 7.35(2H, d, J=8.0Hz), 8.75(1H, d, J=6.4Hz), 9.53(1H, s)

【0151】方法 2:

工程 1

工程 1 で得た化合物を用いて、参考例 1 方法 2 工程 1 と同様に反応、処理すると N-シアノメチル-N-メチル-4-(4-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボキサミドが淡黄色油状物として得られた。

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.44(3H, s), 3.10(3H, s), 4.38(2H, bs), 7.30(2H, d, J=8.2Hz), 7.43(1H, d, J=5.0Hz), 7.70(2H, d, J=8.2Hz), 8.75(1H, s), 8.83(1H, d, J=5.0Hz)

工程 2

工程 1 で得た化合物を用いて、参考例 1 方法 2 工程 2 と同様に反応、処理すると 1, 2-ジヒドロ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1-オキソ-3-ピリジンカルボニトリルが無色結晶として得られた。

融点 201-202℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.47(3H, s), 3.86(3H, s), 7.20(1H, d, J=5.9Hz), 7.29(2H, d, J=8.2Hz), 7.38(2H, d, J=8.2Hz), 8.79(1H, d, J=5.9Hz), 9.73(1H, s)

【0152】工程 3

工程 2 で得た化合物を用いて、参考例 1 方法 2 工程 2 と同様に反応、処理すると 1, 2-ジヒドロ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1-オキソ-3-ピリジンカルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点 329-330℃（ジクロロメタン-メタノールから再結晶）

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm: 2.38(3H, s), 3.54(3H, s), 6.97(1H, d, J=5.4Hz), 7.23(2H, d, J=8.6Hz), 7.29(2H, d, J=8.6Hz), 7.85(1H, bs), 8.11(1H, bs), 8.66(1H, d, J=5.4Hz), 9.44(1H, s)

工程 4

工程 3 で得た化合物を用いて、参考例 2 5 工程 5 と同様に反応、処理すると標題化合物が黄色結晶として得られた。本化合物の物理化学恒数は方法 1 工程 4 で得た化合物

物のそれらと合致した。

参考例 2 8

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(3-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボン酸塩酸塩

工程 1

2, 3-ピリジンカルボン酸無水物と 3-メチルフェニルマグネシウムブロミドを用いて、参考例 5 工程 1 と同様に反応、処理すると 3-(3-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸と 2-(3-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸の混合物が得られた。

【0153】工程 2

工程 1 で得た混合物を用いて、参考例 1 方法 2 工程 1 と同様に反応、処理すると N-シアノメチル-N-メチル-3-(3-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボキサミドと N-シアノメチル-N-メチル-2-(3-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボキサミドの混合物が淡褐色油状物として得られた。

工程 3

工程 2 で得た混合物を用いて、参考例 1 方法 2 工程 2 と同様に反応、処理した。反応生成物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（アセトン：ヘキサン=1：1→アセトン）に付し、分離した。最初の分画から 5, 6-ジヒドロ-6-メチル-8-(3-メチルフェニル)-5-オキソ-7-ピリド〔4, 3-b〕ピリジンカルボニトリル（融点：234-236℃（アセトンから再結晶）、NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.44(3H, s), 3.87(3H, s), 7.26-7.47(4H, m), 7.54(1H, dd, J=8.5Hz), 8.78(1H, dd, J=8.2Hz), 8.99(1H, dd, J=5.2Hz))、次の分画から 7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(3-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボニトリル（融点：253-255℃（アセトンから再結晶）、NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.45(3H, s), 7.2-7.5(4H, m), 7.57(1H, dd, J=8.4Hz), 7.73(1H, d, J=8Hz), 9.02(1H, d, J=4Hz)) が各々無色結晶として得られた。

【0154】工程 4

工程 3 で得た 7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(3-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボニトリルを用いて、参考例 1 方法 2 工程 3 と同様に反応、処理すると 7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(3-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点 > 310℃（メタノールから再結晶）

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.42(3H, s), 3.57(3H, s), 5.70(1H, bs), 6.78(1H, bs), 7.23-7.41(5H, m), 7.52(1H, dd, J=8.2Hz), 8.79(1H, dd, J=4.2Hz)

工程 5

工程 4 で得た化合物を用いて、参考例 2 5 工程 5 と同様

に反応、処理すると標題化合物が淡橙色結晶として得られた。

融点 220℃付近(分解) (メタノール-THFから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃+DMSO-d₆) ppm: 2.41(3H, s), 3.78(3H, s), 7.22-7.42(4H, m), 7.95(1H, dd, J=8, 4Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 9.09(1H, d, J=4Hz)

【0155】参考例29

5-(4-カルボキシフェニル)-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボン酸

工程1

3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸(6.0g)と0.1N-NaOH(340ml)の混合溶液にKMnO₄(8.0g)を室温で攪拌しながら滴下した。この混合物を90-100℃で1.5時間加熱した後、イソプロパノールを混合物中に加え、析出沈殿物をろ別した。ろ液に濃塩酸を加えてpH2にした。この溶液を食塩で飽和し、酢酸エチル-THF(約3:1)で抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥した。この溶液を減圧乾固して3-(4-カルボキシベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸を無色結晶(1.50g)として得た。

融点 210-213℃(THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃+DMSO-d₆) ppm: 7.64(1H, dd, J=4.8, 7.8Hz), 7.77(2H, d, J=8.6Hz), 7.83(1H, dd, J=7.8, 1.6Hz), 8.10(2H, d, J=8.6Hz), 8.86(1H, dd, J=4.8, 1.6Hz)

【0156】工程2

工程1で得られた化合物(1.46g)とN-メチルグリシンエチルエステル(3.0g)を用いて、参考例2-工程2と同様に反応、処理してN-エトキシカルボニルメチル-3-[4-(N-エトキシカルボニルメチル-N-メチルカルバモイル)ベンゾイル]-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミドを無色油状物(2.5g)として得た。

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.20-1.40(6H, m), 3.02, 3.13, 3.21(total 6H, each s), 3.96, 4.10-4.40(total 8H, m), 7.40-7.60(3H, m), 7.70-7.90(3H, m), 8.63(1HX2/5, d-like), 8.75(1HX3/5, d-like)

工程3

工程2で得られた化合物(2.2g)と1, 8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン(2ml)を用い、参考例2-工程3と同様に反応、処理して5-[4-(N-エトキシカルボニルメチル-N-メチルカルバモイル)フェニル]-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボン酸エチルエステルを無色結晶(0.82g)とし

て得た。

融点 195-197℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.01(3H, t, J=7.1Hz), 1.30(1H, t, J=7.2Hz), 1.34(2H, t, J=6.8Hz), 3.12(2H, s), 3.17(1H, s), 3.68(3H, s), 4.09(2H, q, J=7.1Hz), 4.15-4.35(4H, m), 7.10-7.65(6H, m), 8.94(1H, dd, J=4.0, 1.2Hz)

工程4

工程3で得られた化合物(0.77g)を用いて、参考例2-工程4と同様に反応、処理して標題化合物を淡黄色油状物として得た。そしてそれを実施例73の反応に用いた。

【0157】参考例30

5-シクロヘキシル-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボン酸

2, 3-ピリジンジカルボン酸無水物と塩化シクロヘキシルマグネシウムとから得られた3-シクロヘキシルカルボニル-2-ピリジンカルボン酸を原料として用い、参考例1-方法2-工程1から4と実質的に同様にして標題化合物を淡黄色油状物として得た。そしてこれを実施例76の反応に用いた。

参考例31

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド〔3, 4-b〕ピリジンカルボン酸塩酸塩

工程1

2, 3-ピリジンカルボン酸無水物(1.50g)とTHF(25ml)の混合物に、室温で攪拌しながらメチルアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(2.90ml)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮した。濃縮液にジクロロメタン、硫酸水素カリウム(2.7g)および水を加えた。ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。これらの有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧乾固して2-[N-(2, 2-ジメトキシエチル)-N-メチル]カルバモイル-3-ピリジンカルボン酸を無色結晶(2.10g)として得た。

融点 128-130℃(分解) (アセトン-エチルエーテルから再結晶)

工程2

工程1で得られた化合物(1.35g)、炭酸カリウム(0.42g)およびアセトン(30ml)を攪拌した溶液にヨードメタン(1.0ml)を加えた。混合物を室温で14時間攪拌し、濃縮した。濃縮液にジクロロメタンを加えた。混合物を水洗し、乾燥し、減圧乾固して2-[N-(2, 2-ジメトキシエチル)-N-メチル]カルバモイル-3-ピリジンカルボン酸メチルエステルを淡黄色油状物(0.90g)として得た。

99

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.90(3HX2/3, s), 3.23(3HX1/3, s), 3.23(2HX1/3, d, J=5Hz), 3.29(3HX2/3, s), 3.51(3HX2/3+3HX1/3X2, s), 3.68(2HX2/3, d, J=5Hz), 3.92(3HX1/3, s), 3.93(3HX2/3, s), 4.54(1HX1/3, t, J=5Hz), 4.77(1HX2/3, t, J=5Hz), 7.42(1H, dd, J=5, 8 Hz), 8.31(1HX1/3, dd, J=2, 8Hz), 8.32(1HX2/3, dd, J=2, 8 Hz), 8.73(1HX1/3, dd, J=2, 5Hz), 8.76(1HX2/3, dd, J=2, 5 Hz)

【0158】工程3

マグネシウム (2.0 g)、ヨウ素 (触媒量) と THF (20 ml) の混合物に、室温で攪拌しながら THF (30 ml) に 4-プロモトルエン (12 g) を加えた溶液を滴下し、この混合物を 30 分間攪拌した。この混合物を THF (100 ml) に工程 2 で得られた化合物 (5.8 g) を加えた溶液に -78℃ で攪拌しながら滴下し、さらに -78℃ で 30 分間攪拌した。この混合物に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、乾燥し、減圧乾固して N-(2, 2-ジメトキシエチル)-N-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボキサミドを淡黄色油状物として得た。これは精製することなしに工程 4 の反応に用いた。

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.43(3H, s), 3.09(3HX1/3, s), 3.11(3HX2/3, s), 3.37(6HX1/3, s), 3.44(6HX2/3, s), 3.50(2HX2/3, d, J=5.6Hz), 3.52(2HX1/3, d, J=5.4Hz), 4.51(1HX2/3, t, J=5.6Hz), 4.77(1HX1/3, t, J=5.4Hz), 7.27(2H, d, J=8.0Hz), 7.40(1H, dd, J=7.8, 4.8Hz), 7.71(2H, d, J=8.0Hz), 8.76-8.87(1H, m), 8.65-8.75(1H, m)

本化合物の物理化学恒数は 3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸をメチルアミノアセトアルデヒドジメチルアセタールでアミド化 (酸クロリド経由) することによって得られた化合物のそれと同一であった。

工程4

工程 3 で得られた化合物、THF (30 ml)、水 (30 ml) と濃塩酸 (20 ml) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルで洗浄した後、混合物に炭酸カリウムを加えて、pH 9-10 に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、乾燥し、減圧乾固して N-フォルミルメチル-N-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボキサミドを淡褐色油状物 (3.2 g) として得た。

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.43(3H, s), 3.16(3HX2/5, s), 3.17(3HX3/5, s), 4.14(2H, m), 7.28(2H, d, J=8.0Hz), 7.35-7.50(1H, m), 7.70(2H, d, J=8.0 Hz), 7.79(1HX2/5, dd, J=7.8, 1.6Hz), 7.88(1HX3/5, dd, J=7.8, 1.6Hz), 8.61(1HX2/5, dd, J=5.0, 1.6Hz), 8.75(1HX3/5, dd, J=5.0, 1.6Hz), 9.52(1HX3/5, m), 9.88(1HX2/5, m)

【0159】工程5

100

工程 4 で得られた化合物 (3.0 g)、トルエン (60 ml) と 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (0.3 ml) の混合物を還流下 30 分間攪拌した。混合物を冷却し、析出した結晶をろ取した。これをエチルエーテルで洗浄し、7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキシアリデヒドを淡黄色結晶 (1.98 g) として得た。

融点 282-284℃ (THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2.48(3H, s), 3.95(3H, s), 7.24(2H, d, J=8.0Hz), 7.36(2H, d, J=8.0Hz), 7.53(1H, dd, J=8.2, 4.4Hz), 7.68(1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 9.01(1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 9.61(1H, s)

工程6

工程 5 で得られた化合物 (1.0 g)、0.25N-NaOH (20 ml) と 2-メチル-2-プロパノール (20 ml) の混合液に、0℃ で攪拌しながら過マンガン酸カリウム (0.6 g) を加え、さらに混合物を室温で 30 分間攪拌した。この混合物にエタノール (5 ml) を加え、10 分間攪拌した。析出沈殿物をろ別し、ろ液に濃塩酸を加えて、pH 2 に調整した。その溶液を減圧乾固し、上記標題化合物 (1.1 g) を黄色結晶として得た。この物理化学恒数は参考例 25 で得られた化合物と同一であった。

【0160】製剤例 1

コート錠 (1000 錠)

実施例 1 の化合物	10.0 g
乳糖	60.0 g
コーンスターチ	35.0 g
ゼラチン	3.0 g
ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

方法

実施例 1 で得られた化合物と乳糖およびコーンスターチの混合物を 10%ゼラチン水溶液を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化し、40℃で乾燥し、再び篩過した。かくして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮した。得られた中心錠を常法により、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水溶液による懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出した。

【0161】製剤例 2

錠剤 (1000 錠)

実施例 1 の化合物	10.0 g
乳糖	70.0 g
コーンスターチ	50.0 g
可溶性デンプン	7.0 g
ステアリン酸マグネシウム	3.0 g

方法

実施例 1 で得られた化合物とステアリン酸マグネシウム

101

を可溶性デンプンの水溶液で顆粒化し、顆粒を乾燥し、乳糖およびコーンスターチとを混合した。混合物を圧縮して錠剤とした。

【発明の効果】本発明は、優れたタキキニン受容体拮抗

102

作用およびカプサイシンによる血管透過性亢進抑制作用を有し、排尿異常治療剤などとして医薬として広く用いることができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 0 2			
	1 1 3			
	1 2 0			
495/04	1 0 5	A		
513/04	3 4 3			
//(C 0 7 D 401/04				
213:16				
215:54)				
(C 0 7 D 409/04				
217:22				
333:10)				

(31) 優先権主張番号 特願平6-138551
 (32) 優先日 平6 (1994) 6月21日
 (33) 優先権主張国 日本 (J P)